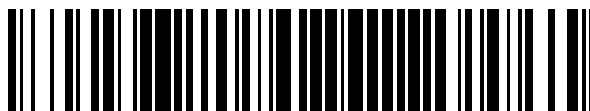


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 537**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 38/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13720407 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2847190**

54 Título: **Uracilos sustituidos bicíclicamente y su uso**

30 Prioridad:

09.05.2012 EP 12167231

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

06.09.2016

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**FÜRSTNER, CHANTAL;
ACKERSTAFF, JENS;
STRAUB, ALEXANDER;
MEIER, HEINRICH;
TINEL, HANNA;
ZIMMERMANN, KATJA;
TERSTEEGEN, ADRIAN;
ZUBOV, DMITRY;
KAST, RAIMUND;
SCHAMBERGER, JENS;
SCHÄFER, MARTINA y
BÖRNGEN, KIRSTEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 581 537 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

Uracilos sustituidos bicíclicamente y su uso

La presente solicitud se refiere a derivados novedosos de uracilo sustituidos bicíclicamente, a procedimientos de preparación de los mismos, al uso de los mismos solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y al uso de los mismos para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

La quimasa es una serina proteasa de tipo quimotripsina que se almacena como un complejo macromolecular con proteoglicanos de heparina en vesículas secretoras de mastocitos. Después de la activación de los mastocitos, la quimasa se libera en la matriz extracelular y se activa.

Los mastocitos activados tienen un papel importante en la cicatrización de heridas y en procesos inflamatorios, por ejemplo fibrosis de heridas, angiogénesis y remodelación cardíaca (Miyazaki y col., *Pharmacol. Ther.* 112 (2006), 668-676; Shiota y col., *J. Hypertens.* 21 (2003), 1823-1825). Se ha observado un aumento en el número de mastocitos en el caso de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia, en placas ateroscleróticas humanas y en aneurismas abdominales aórticos (Kovanen y col., *Circulation* 92 (1995), 1084-1088; Libby y Shi, *Circulation* 115 (2007), 2555-2558; Bacani y Frishman, *Cardiol. Rev.* 14 (4) (2006), 187-193). Los mastocitos positivos a quinasa también pueden tener un papel importante en la remodelación vascular de las vías respiratorias en el caso de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se ha encontrado un nivel aumentado de mastocitos en biopsias endobronquiales de pacientes con asma (Zanini y col., *J. Allergy Clin. Immunol.* 120 (2007), 329-333). Además, se sospecha que la quimasa es parcialmente responsable de la génesis de muchos trastornos renales, tales como nefropatía diabética y enfermedad renal poliquística (Huang y col., *J. Am. Soc. Nephrol.* 14 (7) (2003), 1738-1747; McPherson y col., *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (2) (2004), 493-500).

La quimasa está implicada predominantemente en la producción de angiotensina II en el corazón, en la pared arterial y en los pulmones, mientras que la enzima convertidora de angiotensina es responsable de la formación del péptido en el sistema circulatorio (Fleming I., *Circ. Res.* 98 (2006), 887-896). Además, la quimasa escinde una serie de otras sustancias de significado patológico. La quimasa provoca la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, tales como fibronectina, procolágeno y vitronectina y la separación de adhesiones focales. Provoca la activación y liberación de TGF β a partir de su forma latente, que tiene un papel importante en la génesis de hipertrofia cardíaca y fibrosis cardíaca. La enzima tiene acción aterogénica, degradando apolipoproteínas y evitando la absorción de colesterol por HDL. La acción de la quimasa causa la liberación y activación de la citocina interleuquina 1 con sus propiedades proinflamatorias. Además, contribuye a la producción de endotelina 1 (Bacani y Frishman, *Cardiol. Rev.* 14 (4) (2006), 187-193). Se ha observado una acumulación de mastocitos positivos a quimasa en biopsias de pacientes que tienen dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, hepatitis crónica y cirrosis hepática y también neumonía intersticial idiopática (Dogrell S. A., *Expert Opin. Ther. Patents* 18 (2008), 485-499).

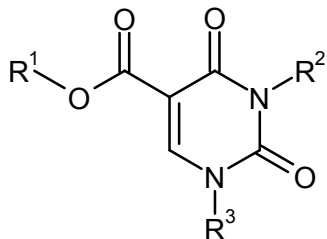
Se ha demostrado la posibilidad de usar inhibidores de quimasa para el tratamiento de diferentes enfermedades en numerosos estudios que implican experimentación con animales. La inhibición de la quimasa puede ser útil para el tratamiento de infarto de miocardio. Jin y col. (*Pharmacol. Exp. Ther.* 309 (2004), 409-417) mostraron que una ligadura de la arteria coronaria en perros causa arritmias ventriculares y una producción elevada de angiotensina II y actividad de quimasa en el corazón. La administración por vía intravenosa del inhibidor de quimasa TY-501076 redujo la actividad de quimasa y la concentración de angiotensina II en el plasma y suprimió la aparición de arritmias. Se mostró un efecto positivo de la inhibición de quimasa en un modelo *in vivo* para infarto de miocardio en hámsteres. El tratamiento de animales con el inhibidor de quimasa BCEAB redujo la actividad de quimasa, mejoró la hemodinámica y redujo la mortalidad (Jin y col., *Life Sci.* 71 (2002), 437-446). En el hámster sirio cardiomiopático, en el que el número de mastocitos en el corazón es elevado, el tratamiento por vía oral de los animales con el inhibidor de quimasa redujo la fibrosis cardíaca en un 50 % (Takai y col., *Jpn. J. Pharmacol.* 86 (2001), 124-126). En una insuficiencia cardíaca inducida por taquicardia en perros, la inhibición de la quimasa con SUN-C82257 causó la reducción del número de mastocitos y de fibrosis en el corazón. Además, la función diastólica del corazón mejoró después del tratamiento (Matsumoto y col., *Circulation* 107 (2003), 2555-2558).

La inhibición de la quimasa constituye, por lo tanto, un principio eficaz en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, inflamación y trastornos alérgicos y diversos trastornos fibróticos.

En los documentos WO 2007/150011 y WO 2009/049112 se divulga un procedimiento de preparación de pirimidinatrionas con sustituyentes de glicina. El documento WO 2008/056257 describe triazinadionas como moduladores del receptor GABA-B para el tratamiento de trastornos del SNC. En el documento WO 2008/103277 se divulgan diversos heterociclos de nitrógeno para el tratamiento de cáncer. El documento US2004/102384 A1 divulga derivados de uracilo como inhibidores de quimasa. El documento WO 2009/156182 describe derivados de uracilo para la supresión o la reducción del desarrollo de resistencia en el transcurso del tratamiento citostático.

Era el objetivo de la presente invención proporcionar sustancias novedosas que actúen como inhibidores de quimasa y que sean adecuadas como tales para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente trastornos cardiovasculares.

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



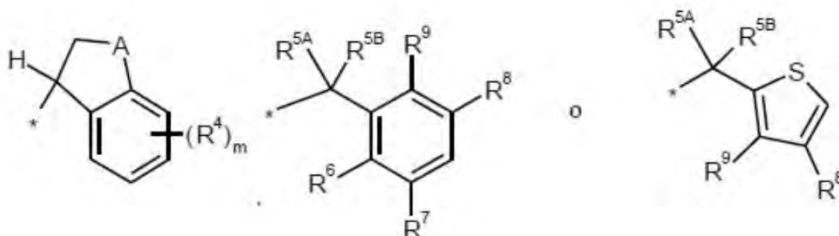
5

(I)

en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R² es un grupo de la fórmula



10 en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

A es -CH₂- u oxígeno,

m es el número 0, 1 o 2,

R⁴ es halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi o alcoxi-(C₁-C₄),

15 R^{5A} es hidrógeno o deuterio,

R^{5B} es hidrógeno, deuterio o alquilo (C₁-C₄),

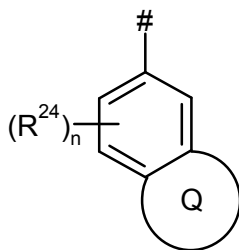
R⁶ es hidrógeno o flúor,

R⁷ es hidrógeno o flúor,

R⁸ es halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o nitro,

20 R⁹ es hidrógeno, halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), nitro o alquil (C₁-C₄)-tio,

R³ es un grupo de la fórmula



en la que

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo, el anillo Q es heterociclo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

5 en el que el heterociclo de 5 a 7 miembros o el heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo y alquil (C₁-C₄)-sulfonilo,

10 en el que el alquilo (C₁-C₆) y el cicloalquilo (C₃-C₇), a su vez, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y heterociclo de 4 a 7 miembros,

y

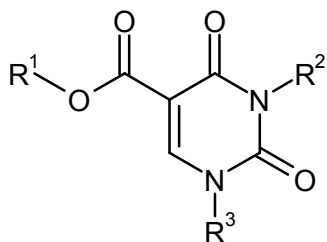
15 en el que dos radicales alquilo (C₁-C₆) unidos a un átomo de carbono del heterociclo de 5 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo de 3 a 6 miembros,

R²⁴ es halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

n es el número 0, 1, 2 o 3,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

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



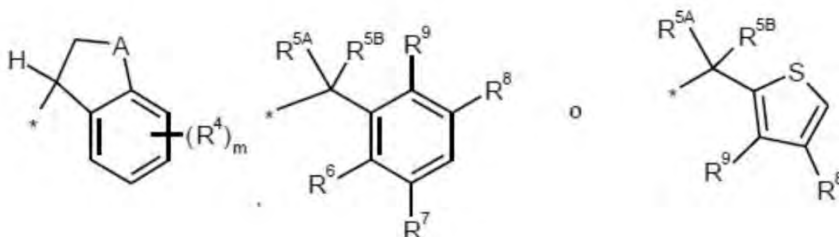
(I)

20

en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R² es un grupo de la fórmula



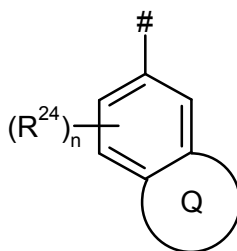
en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-##}$ u oxígeno,

en el que

- 5 ## es el sitio de unión al anillo de fenilo,
 m es el número 0, 1 o 2,
 R^4 es halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), difluorometoxi, trifluorometoxi o alcoxi- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$,
 $\text{R}^{5\text{A}}$ es hidrógeno o deuterio,
 $\text{R}^{5\text{B}}$ es hidrógeno, deuterio o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$),
 10 R^6 es hidrógeno o flúor,
 R^7 es hidrógeno o flúor,
 R^8 es halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o nitro,
 R^9 es hidrógeno, halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), nitro o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-tio,
 R^3 es un grupo de la fórmula



15 en la que

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo, el anillo Q es heterociclo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el heterociclo de 5 a 7 miembros o el heteroarilo de 5 o 6 miembros puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), oxo, hidroxilo, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-carbonilo, aminocarbonilo y alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-sulfonilo,

20 en el que el alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y el cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), a su vez, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), hidroxilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y heterociclo de 4 a 7 miembros,

25 y

en el que dos radicales alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) unidos a un átomo de carbono del heterociclo de 5 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo de 3 a 6 miembros,

R^{24} es halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$),

30 n es el número 0, 1, 2 o 3,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales; los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas especificadas más adelante y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales, y los compuestos abarcados por la fórmula (I) especificados más adelante como ejemplos operativos y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales, en la medida en que los compuestos

abarcados por la fórmula (I) y especificados más adelante no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención, las sales preferentes son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención. También están abarcadas las sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento, la purificación o el almacenamiento de los compuestos según la invención.

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

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen también sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas que tengan 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitclohexilamina, dibencilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, colina y 1,2-etilendiamina.

En el contexto de la invención, solvatos se refiere a las formas de los compuestos de la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos, en la que la coordinación es con agua. Los solvatos preferentes en el contexto de la presente invención son los hidratos.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden estar presentes en formas estereoisoméricas diferentes, es decir, en forma de isómeros configuracionales o, si es apropiado, también en forma de isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos aquellos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. Los constituyentes estereoisoméricamente homogéneos pueden aislarse a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de un modo conocido; para este propósito se usan preferentemente procedimientos cromatográficos, especialmente cromatografía HPLC en fase no quiral o quiral.

Si los compuestos de la invención pueden estar presentes en formas tautómeras, la presente invención abarca todas las formas tautómeras.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención, en el presente documento, se entiende que quiere decir un compuesto en el que al menos un átomo del compuesto de la invención se ha reemplazado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente que la masa atómica que está presente generalmente o predominantemente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a un compuesto de la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de la invención, especialmente aquellos a los que se han incorporado uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución de principio activo en el organismo, debido a una preparabilidad y detectabilidad comparativamente sencillas, especialmente adecuados para estos fines son los compuestos etiquetados con los isótopos ^3H o ^{14}C . Además, con la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, pueden obtenerse beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo en la medida de la semivida en el organismo o una reducción en la dosis activa requerida; dichas modificaciones de los compuestos de la invención pueden constituir también, en algunos casos, una realización preferente de la presente invención. Pueden prepararse variantes isotópicas de los compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante los procedimientos que se describen más adelante y las instrucciones reproducidas en los ejemplos operativos, usando las modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida particulares del presente documento.

Además, la presente invención también abarca profármacos de los compuestos de la invención. El término "profármacos" se refiere, en el presente documento, a compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten cuando están presentes en el organismo, por ejemplo mediante una ruta metabólica o hidrolítica, en compuestos de la invención.

En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se definen, cada

uno, del modo siguiente:

Alquilo, en el contexto de la invención, es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso. Los ejemplos preferentes incluyen: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,4-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo y 1,4,4-trimetilpentilo.

Cicloalquilo, en el contexto de la invención, es un radical alquilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos preferentes incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquilcarbonilo, en el contexto de la invención, es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en la posición 1. Los ejemplos preferentes incluyen: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

Alcoxi, en el contexto de la invención, es un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos preferentes incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

Alcoxycarbonilo, en el contexto de la invención, es un radical alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Los ejemplos preferentes incluyen: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Alquiltio, en el contexto de la invención, es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está unido por medio de un átomo de azufre. Los ejemplos preferentes incluyen: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, 1-metilpropiltio, n-butiltio, iso-butiltio y terc-butiltio.

Alquilsulfonilo, en el contexto de la invención, es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está unido por medio de un grupo sulfonilo. Los ejemplos preferentes incluyen: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

Heterociclo de 4 a 7 miembros, en el contexto de la invención, es un heterociclo saturado monocíclico que tiene un total de 4 a 7 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO₂ y está unido por medio de un átomo de carbono de anillo o, si fuera apropiado, un átomo de nitrógeno de anillo. Los ejemplos incluyen: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofurano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino. Se da preferencia a: azetidino, oxetano, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

Heterociclo de 5 a 7 miembros, en el contexto de la invención, es un heterociclo parcialmente insaturado que tiene un total de 5 a 7 átomos de anillo que contiene de 1 a 3 heteroátomos del grupo de N, O, S y/o SO₂ y está fusionado al anillo de fenilo en R³. Los ejemplos incluyen: dihidropirrolilo, dihidroimidazolilo, dióxido de dihidrotiazol, dihidrooxazolilo, dihidropiridilo, tetrahidropirazinilo y dihidrooxazinilo.

Heteroarilo, en el contexto de la invención, es un heterociclo aromático (heteroaromático) monocíclico que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes del grupo de N, O y/o S y está fusionado al anillo de fenilo en R³. Los ejemplos incluyen: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se da preferencia a pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y triazolilo.

Halógeno, en el contexto de la invención, incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia a cloro o flúor.

Un grupo oxo, en el contexto de la invención, es un átomo de oxígeno unido por medio de un doble enlace a un átomo de carbono o de azufre.

En la fórmula del grupo que puede representar R² y R³, el punto final de la línea marcado por el símbolo * o # o ## no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂ sino que es parte del enlace con el átomo respectivo al que R² y R³ están unidos.

Si los radicales de los compuestos según la invención están sustituidos, los radicales pueden estar monosustituidos o polisustituidos, a menos que se indique lo contrario. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que están presentes más de una vez se definen cada uno independientemente de los otros. La sustitución con uno o dos sustituyentes idénticos o diferentes es preferente. Se da preferencia muy particular a la sustitución con un sustituyente.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibir, retardar, controlar, aliviar, atenuar, restringir, reducir, suprimir, repeler o curar una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un

problema de salud, o el desarrollo, el transcurso o el progreso de dichos estados y/o de los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se entiende, en el presente documento, que es sinónimo del término "tratamiento".

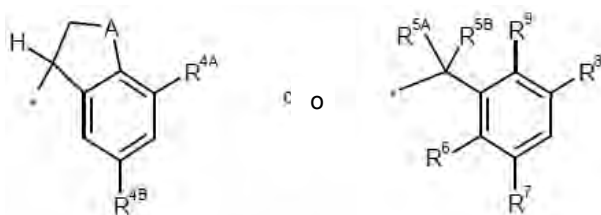
5 Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o un desarrollo o avance de dichos estados y/o de los síntomas de dichos estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en los que

10 R^1 es hidrógeno, metilo o etilo,

R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

15 A es -CH₂- u oxígeno,

R^{4A} es hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

R^{4B} es hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo, con la condición de que al menos uno de los radicales R^{4A} y R^{4B} no sea hidrógeno,

R^{5A} es hidrógeno,

20 R^{5B} es hidrógeno,

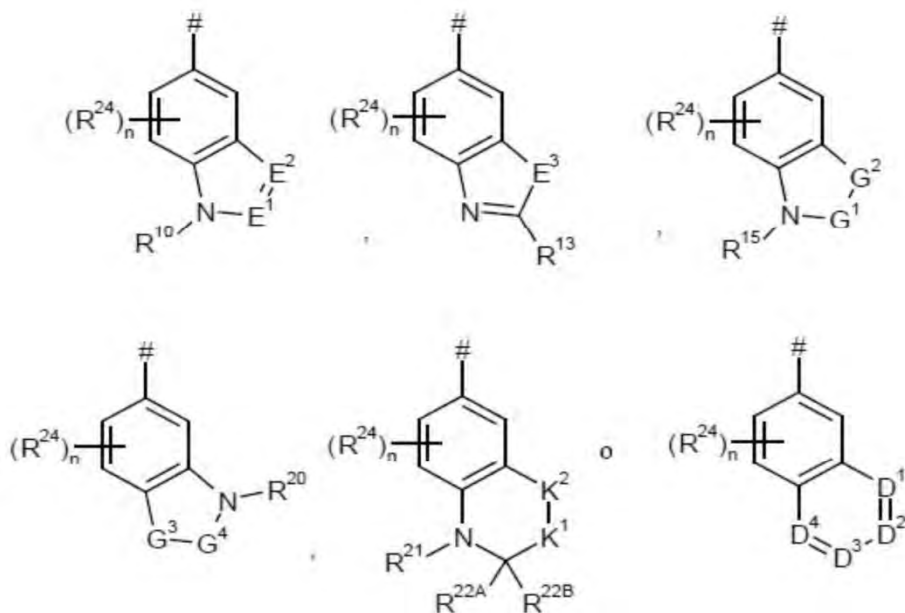
R^6 es hidrógeno,

R^7 es hidrógeno,

R^8 es flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o metilo,

R^9 es flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o metilo,

25 R^3 es un grupo de la fórmula



en la que

$\#$ es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E^1 es CR^{11} o N,

5 en el que

R^{11} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) o aminocarbonilo,

E^2 es CR^{12} o N,

en el que

R^{12} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),

10 E^3 es NR^{14} o S,

en la que

R^{14} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),

G^1 es $C=O$ o SO_2 ,

G^2 es $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O o S,

15 en el que

R^{16A} es hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxilo,

R^{16B} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

o

R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,

20 R^{17} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo,

en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), azetidino, oxetanilo, tetrahidrofurano y pirrolidinilo,

- G^3 es $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19} , O o S,
 en el que
 R^{18A} es hidrógeno, flúor, alquilo (C_1-C_4) o hidroxilo,
 R^{18B} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,
 5 o
 R^{18A} y R^{18B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,
 R^{19} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo,
 en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del
 grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo (C_3-C_7), hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C_1-C_4), azetidino,
 10 oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,
 G^4 es CH_2 , $C=O$ o SO_2 ,
 K^1 es CH_2 u O,
 K^2 es CH_2 u O,
 con la condición de que solo uno de los grupos K^1 y K^2 sea O,
 15 D^1 , D^2 , D^3 y D^4 son cada uno independientemente CR^{23} o N,
 en los que
 R^{23} es hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),
 con la condición de que no más de 2 de los grupos D^1 , D^2 , D^3 y D^4 sean N,
 R^{24} es flúor o metilo,
 20 n es el número 0 o 1,
 R^{10} es alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),
 en el que el alquilo (C_1-C_4) puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del
 grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo
 y pirrolidinilo,
 25 R^{13} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),
 R^{15} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7),
 en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del
 grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo
 y pirrolidinilo,
 30 R^{20} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o alquil (C_1-C_4)-carbonilo,
 en el que el alquilo (C_1-C_6) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del
 grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo
 y pirrolidinilo,
 R^{21} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o alquil (C_1-C_4)-sulfonilo,
 35 R^{22A} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 R^{22B} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 o
 R^{22A} y R^{22B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo,

R² es un grupo de la fórmula



5

en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

A es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## u oxígeno,

en el que

10 ## es el sitio de unión al anillo de fenilo,

R^{4A} es hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

R^{4B} es hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

con la condición de que al menos uno de los radicales R^{4A} y R^{4B} no sea hidrógeno,

R^{5A} es hidrógeno,

15 R^{5B} es hidrógeno,

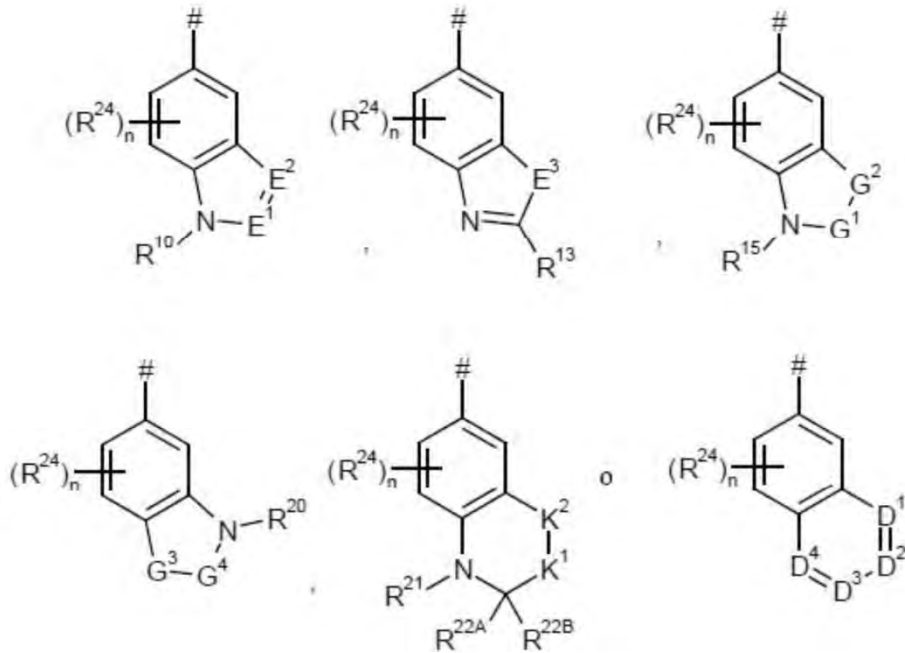
R⁶ es hidrógeno,

R⁷ es hidrógeno,

R⁸ es flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o metilo,

R⁹ es flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o metilo,

20 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E¹ es CR¹¹ o N,

5 en el que

R¹¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) o aminocarbonilo,

E² es CR¹² o N,

en el que

R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

10 E³ es NR¹⁴ o S,

en el que

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

G¹ es C=O o SO₂,

G² es CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O o S,

15 en el que

R^{16A} es hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{16B} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

o

R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,

20 R¹⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del

grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

G³ es CR^{18A}R^{18B}, NR¹⁹, O o S,

en el que

5 R^{18A} es hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

R^{18B} es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

o

R^{18A} y R^{18B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

10 en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

G⁴ es CH₂, C=O o SO₂,

K¹ es CH₂ u O,

15 K² es CH₂ u O,

con la condición de que solo uno de los grupos K¹ y K² sea O,

D¹, D², D³ y D⁴ son cada uno independientemente CR²³ o N,

en el que

R²³ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),

20 con la condición de que no más de 2 de los grupos D¹, D², D³ y D⁴ sean N,

R²⁴ es flúor o metilo,

n es el número 0 o 1,

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

25 en el que el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

R¹³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

R¹⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),

30 en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

R²⁰ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alquil (C₁-C₄)-carbonilo,

35 en el que el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

R²¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo,

R^{22A} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

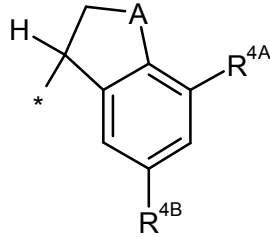
R^{22B} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

o

R^{22A} y R^{22B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Se da preferencia particular en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en los que

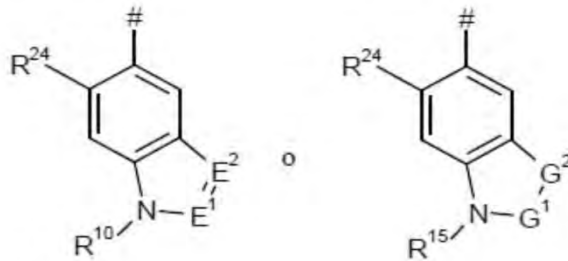
- 5 R^1 es hidrógeno,
 R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

- 10 A es $-CH_2-$,
 R^{4A} es cloro o trifluorometilo,
 R^{4B} es hidrógeno,
 R^3 es un grupo de la fórmula



- 15 en la que
es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E^1 es CR^{11}

en el que

R^{11} es hidrógeno,

- 20 E^2 es N,
 G^1 es $C=O$,
 G^2 es $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O o S,

en el que

R^{16A} es hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

- 25 R^{16B} es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₅),

5 en el que el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofurano y pirrolidinilo,

R²⁴ es hidrógeno o flúor,

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₄);

R¹⁵ es hidrógeno, metilo o etilo,

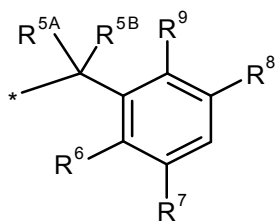
10 en el que el metilo y el etilo pueden estar sustituidos con 1 sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo y ciclopropilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

También se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ es hidrógeno,

15 R² es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

R^{5A} es hidrógeno,

20 R^{5B} es hidrógeno,

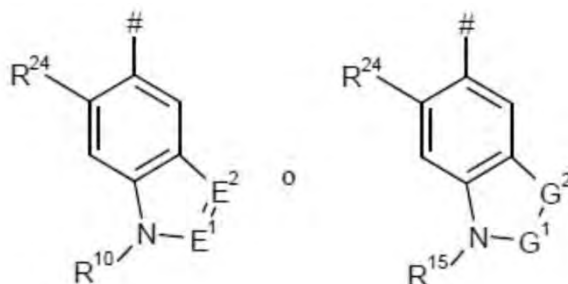
R⁶ es hidrógeno,

R⁷ es hidrógeno,

R⁸ es flúor, cloro o trifluorometilo,

R⁹ es flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

25 R³ es un grupo de la fórmula



en la que

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E¹ es CR¹¹

en el que

5 R¹¹ es hidrógeno,

E² es N,

G¹ es C=O,

G² es CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O o S,

en el que

10 R^{16A} es hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R^{16B} es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

o

R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₅),

15 en el que el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

R²⁴ es hidrógeno o flúor,

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₄);

20 R¹⁵ es hidrógeno, metilo o etilo,

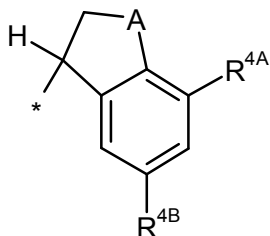
en el que el metilo y el etilo pueden estar sustituidos con 1 sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo y ciclopropilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

También se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

25 R¹ es hidrógeno, metilo o etilo,

R² es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

30 A es -CH₂-,

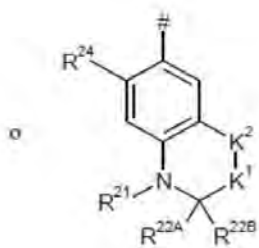
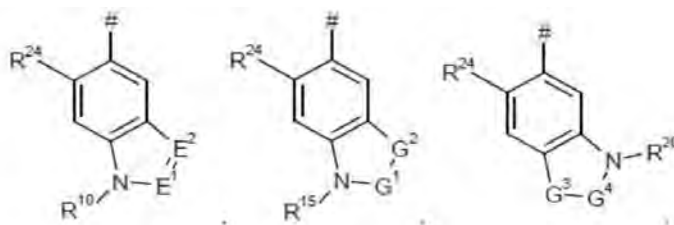
R^{4A} es cloro o trifluorometilo,

R^{4B} es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

También se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

R³ es un grupo de la fórmula



5

en la que

es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E¹ es CR¹¹ o N,

en el que

10 R¹¹ es hidrógeno, metilo, etilo o aminocarbonilo,

E² es CR¹² o N,

en el que

R¹² es hidrógeno,

G¹ es C=O o SO₂,

15 G² es CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O o S,

en el que

R^{16A} es hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R^{16B} es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

o

20 R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R¹⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo,

en el que el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, azetidinito y oxetanilo,

G³ es CR^{18A}R^{18B}

en el que

R^{18A} es hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R^{18B} es hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

G^4 es C=O,

5 K^1 es CH_2 u O,

K^2 es CH_2 ,

R^{24} es hidrógeno, flúor o metilo,

R^{10} es metilo o etilo,

R^{15} es metilo o etilo,

10 R^{20} es hidrógeno, metilo, etilo o metilcarbonilo,

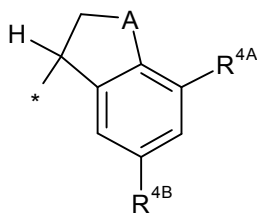
R^{21} es metilo o etilo,

R^{22A} y R^{22B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

También se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

15 R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

A es $-CH_2-$,

20 R^{4A} es cloro o trifluorometilo,

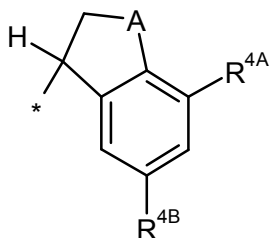
R^{4B} es hidrógeno,

y el átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del uracilo tiene configuración R,

y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

También se da preferencia en el contexto de la presente invención a compuestos de la fórmula (I) en la que

25 R^2 es un grupo de la fórmula



en la que

* es el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

A es $-\text{CH}_2-$,

$\text{R}^{4\text{A}}$ es hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

5 $\text{R}^{4\text{B}}$ es hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

con la condición de que al menos uno de los radicales $\text{R}^{4\text{A}}$ y $\text{R}^{4\text{B}}$ no sea hidrógeno,

y el átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del uracilo tiene configuración R,

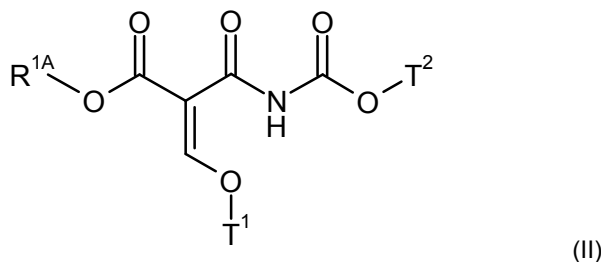
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

10 Las definiciones de radicales individuales especificadas en las combinaciones particulares o en las combinaciones preferentes de radicales se reemplazan también, independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificados, tal como se desee por definiciones de radicales de otras combinaciones.

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

15 La invención también proporciona un procedimiento de preparación de compuestos de la invención de la fórmula (I), caracterizado porque

[A] un compuesto de la fórmula (II)



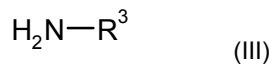
en la que

$\text{R}^{1\text{A}}$ es alquilo (C_1 - C_4);

20 T^1 es alquilo (C_1 - C_4);

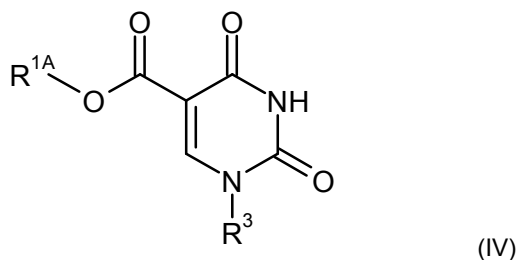
T^2 es alquilo (C_1 - C_4);

se hace reaccionar en un disolvente inerte opcionalmente en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (III)



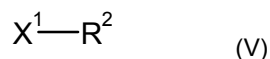
25 en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente

dando un compuesto de la fórmula (IV)



en la que R^{1A} y R³ son, cada uno, tal como se han definido anteriormente,

este se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (V)

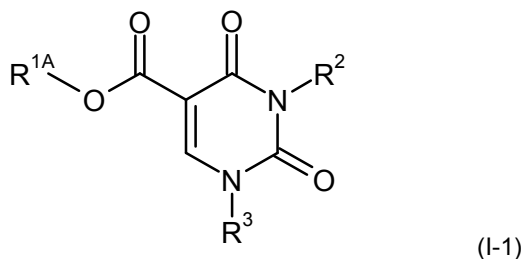


5 en la que R² es tal como se ha definido anteriormente

y

X¹ es hidroxilo o un grupo saliente adecuado, especialmente cloro, bromo o yodo

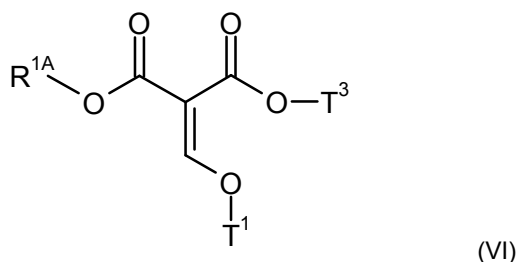
dando un compuesto de la fórmula (I-1)



10 en la que R^{1A}, R² y R³ son, cada uno, tal como se han definido anteriormente,

o

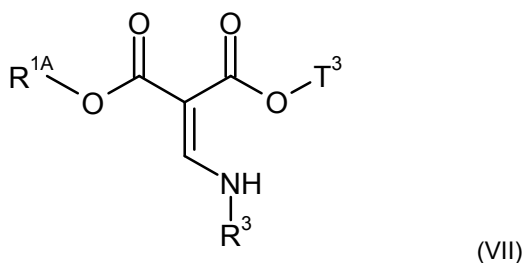
[B] un compuesto de la fórmula (VI).



en la que R^{1A} y T¹ son, cada uno, tal como se han definido anteriormente y

15 T³ es alquilo (C₁-C₄);

se convierte en un disolvente inerte o si no sin disolvente con un compuesto de la fórmula (III) en un compuesto de la fórmula (VII)

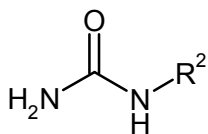


en la que R^{1A}, R³ y T³ son, cada uno, tal como se han definido anteriormente,

20 este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte con clorosulfonilisocianato dando un compuesto de la fórmula (IV) y este se convierte a continuación de forma análoga al procedimiento [A] en un compuesto de la fórmula (I-1),

o

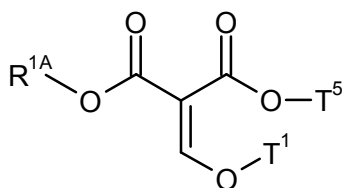
[C] un compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII)

en la que R^2 es tal como se ha definido anteriormente

5 se hace reaccionar en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (IX)

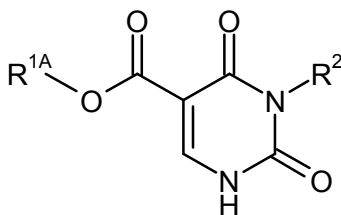


(IX)

en la que R^{1A} y T^1 son, cada uno, tal como se han definido anteriormente y

T^5 es alquilo (C_1-C_4);

y se cicla en presencia de una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (X)



(X)

10

en la que R^{1A} y R^2 son, cada uno, tal como se han definido anteriormente,

y este se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de un catalizador adecuado y una base adecuada con un compuesto de la fórmula (XI)



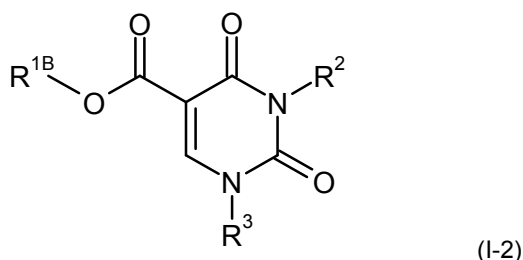
(XI)

15 en la que R^3 es tal como se ha definido anteriormente, y

T^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o los dos radicales T^6 juntos forman un puente $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ dando un compuesto de la fórmula (I-1),

o

20 [D] un compuesto de la fórmula (I-1) se hidroliza en un disolvente inerte en presencia de un ácido adecuado o una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (I-2)



en la que R^2 y R^3 son, cada uno, tal como se han definido anteriormente, y

R^{1B} es hidrógeno,

5 los grupos protectores se escinden y/o los compuestos de las fórmulas (I-1) y (I-2) se convierten, si es apropiado, con (i) los disolventes apropiados y/o (ii) las bases apropiadas o los ácidos apropiados en los solvatos, sales y/o solvatos de las sales del mismo.

Los compuestos de las fórmulas (I-1) y (I-2) juntos forman el grupo de compuestos de la invención de la fórmula (I).

10 Los disolventes inertes para las etapas (II) + (III) \rightarrow (IV), (VI) + (III) \rightarrow (VII) y (VIII) + (IX) \rightarrow (X) del procedimiento son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o n-butanol u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N'-dimetilpropilenoúrea (DMPU), N-metilpirrolidinona (NMP), piridina, acetona, 2-butanona o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de etanol.

15 Bases adecuadas para las etapas (II) + (III) \rightarrow (IV) y (VIII) + (IX) \rightarrow (X) del procedimiento son alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio o terc-butóxido de sodio o potasio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio, o bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-
20 diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO[®]) o bases de fosfaceno, por ejemplo 1-[N-terc-butil-P,P-di(pirrolidin-1-il)fosforimidoil]pirrolidina o N^{'''}-terc-butil-N,N,N',N'-tetrametil-N^{'''}-[tris(dimetilamino)-lambda⁵-fosfanilideno]fosforamidamida. Se da preferencia a etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

A este respecto, la base se usa generalmente en el presente documento en una cantidad de 1 a 5 moles, preferentemente en una cantidad de 1,2 a 3 moles, basado en 1 mol del compuesto de la fórmula (II) o (IX).

25 Las conversiones (II) + (III) \rightarrow (IV), (VI) + (III) \rightarrow (VII) y (VIII) + (IX) \rightarrow (X) se realizan generalmente dentro de un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente de +20 °C a +120 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa)). Generalmente se usa una presión normal.

30 Si $X^1 = OH$, la conversión (IV) + (V) \rightarrow (I-1) se realiza en condiciones de Mitsunobu [véase: a) Hughes, D. L. "The Mitsunobu Reaction" *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, página 335. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127]. La reacción de Mitsunobu se efectúa usando trifenilfosfina, o tri-n-butilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE), difenil(2-piridil)fosfina (F2P-Pi), (p-dimetilaminofenil)difenilfosfina (DAP-DP), tris(4-dimetilaminofenil)fosfina (tris-DAP), y un azodicarboxilato de dialquilo adecuado, por ejemplo azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), azodicarboxilato de di-terc-butilo, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) o 4,7-dimetil-3,5,7-hexahidro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-diona (DHTD). Se da preferencia al uso de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD).

40 Disolventes inertes para la reacción de Mitsunobu (IV) + (V) \rightarrow (I-1) son, por ejemplo, éteres tales como tetrahydrofurano, dietiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, halohidrocarburos tales como diclorometano, dicloroetano u otros disolventes tales como acetonitrilo o dimetilformamida (DMF). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de THF o de una mezcla de THF y DMF.

La reacción de Mitsunobu (IV) + (V) \rightarrow (I-1) se efectúa generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -78 °C a +180 °C, preferentemente de 0 °C a +50 °C, opcionalmente en un microondas. Las conversiones pueden realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa)).

Si X¹ es un grupo saliente adecuado, las conversiones (IV) + (V) → (I-1) se efectúan en condiciones de sustitución nucleófila. En ese caso, los disolventes inertes para la etapa (IV) + (V) → (I-1) son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N'-dimetilpropilenoúrea (DMPU), N-metilpirrolidinona (NMP), piridina, acetona, 2-butanona o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de acetonitrilo, DMF o acetonitrilo en una mezcla con dimetilformamida.

Bases adecuadas para la etapa (IV) + (V) → (I-1) del procedimiento son bases inorgánicas habituales. Estas incluyen especialmente carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, opcionalmente con la adición de un yoduro de metal alcalino, por ejemplo yoduro de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio o potasio, epóxido de sodio o potasio o terc-butóxido de sodio o potasio, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, amidas tales como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio. Se da preferencia al uso de carbonato de potasio con yoduro de potasio o hidruro de sodio.

A este respecto, la base se usa en el presente documento generalmente en una cantidad de 1 a 5 moles, preferentemente en una cantidad de 1,2 a 3 moles, basado en 1 mol del compuesto de la fórmula (IV).

La conversión (IV) + (V) → (I-1) se efectúa generalmente dentro de un intervalo de temperatura de 0°C a +100 °C, preferentemente de +20 °C a +80 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). Generalmente se usa una presión normal.

Los disolventes inertes para la etapa (VII) → (IV) son, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de aceite mineral u otros disolventes tales como clorobenceno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N'-dimetilpropilenoúrea (DMPU), N-metilpirrolidinona (NMP), piridina, acetona, 2-butanona o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia al uso de tolueno.

La conversión (VII) → (IV) se efectúa generalmente dentro de un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente de +20 °C a +120 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). Generalmente se usa una presión normal.

La etapa (X) + (XI) → (I-1) del procedimiento es similar a una conversión denominada acoplamiento de Chan-Lam en la literatura. Disolventes inertes para la etapa (X) + (XI) → (I-1) del procedimiento son éteres tales como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o dimetilsulfóxido (DMSO). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a una mezcla de acetonitrilo y DMSO si (XI) es un éster borónico o una sal de trifluoroborato, o a diclorometano si (XI) es un ácido borónico. En algunos casos, la adición de tamices moleculares es ventajosa.

Bases adecuadas para la etapa (X) + (XI) → (I-1) del procedimiento son piridina, derivados de piridina, por ejemplo DMAP o aminas terciarias orgánicas, por ejemplo diisopropiletilamina o trietilamina. Se da preferencia a trietilamina si (XI) es un éster borónico o una sal de trifluoroborato, o a piridina si (XI) es un ácido borónico.

Catalizadores adecuados para la etapa (X) + (XI) → (I-1) del procedimiento son sales de cobre (II), por ejemplo acetato de cobre (II) o triflato de cobre (II), dándose preferencia al acetato de cobre (II).

La etapa (X) + (XI) → (I-1) del procedimiento se realiza en aire o en atmósfera de oxígeno.

La reacción (X) + (XI) → (I-1) se realiza generalmente dentro de un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente de +20 °C a +80 °C.

La hidrólisis del grupo éster R^{1A} del compuesto (I-1) para dar compuestos de la fórmula (I-2) se efectúa tratando los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose en este último caso las sales formadas al principio en los ácidos carboxílicos libres mediante tratamiento con ácidos. En general, la hidrólisis de los ésteres se efectúa preferentemente con ácidos.

Disolventes inertes para estas reacciones son agua, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter u otros disolventes tales como acetonitrilo, ácido acético, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de ésteres básicos, se da preferencia al uso de mezclas de agua con dioxanos, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Para la hidrólisis de ésteres terc-butílicos, el

disolvente usado en el caso de reacción con ácido trifluoroacético es preferentemente diclorometano y en el caso de reacción con cloruro de hidrógeno es preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter o dioxano. Para la hidrólisis de otros ésteres en condiciones ácidas, se da preferencia a ácido acético o a una mezcla de ácido acético y agua.

5 Bases adecuadas son los bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como bicarbonato de sodio o potasio. Se da preferencia al bicarbonato de sodio.

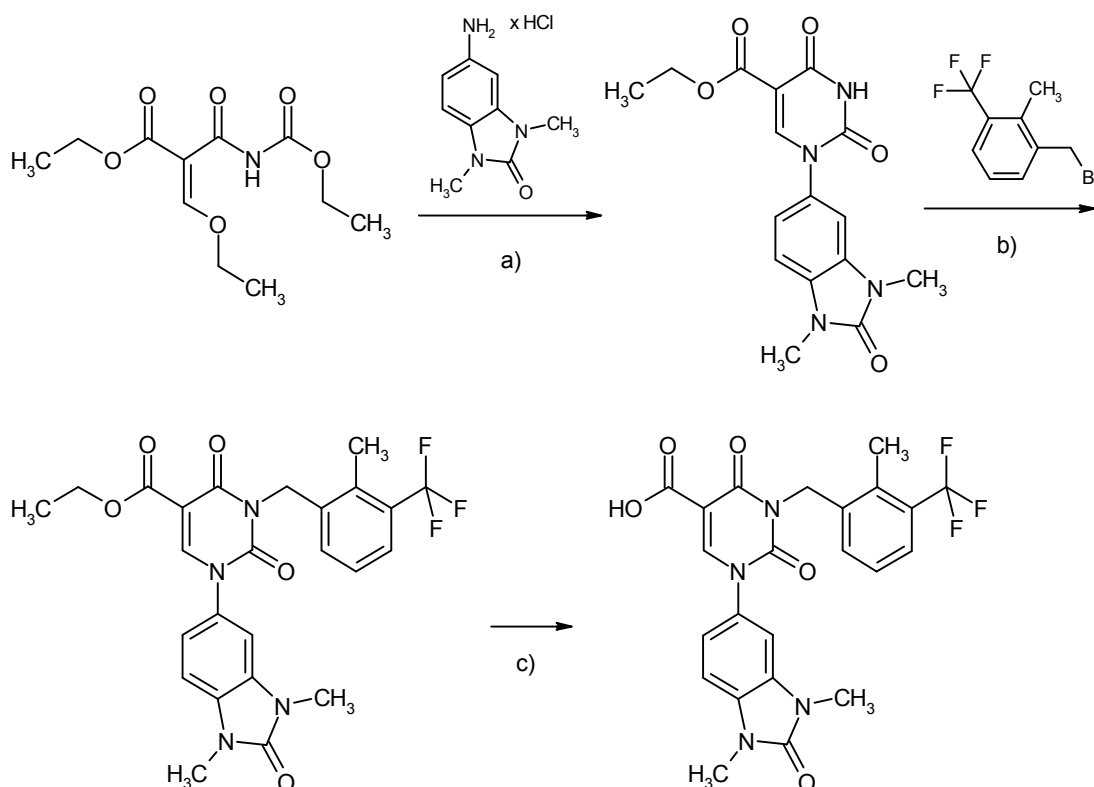
10 Ácidos adecuados para la hidrólisis de ésteres son generalmente ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o mezclas de los mismos, opcionalmente con adición de agua se da preferencia a cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de los ésteres terciarios, y a ácido clorhídrico en una mezcla con ácido acético, y a ácido sulfúrico en una mezcla con ácido acético y agua en el caso de los ésteres metílicos y ésteres etílicos.

La hidrólisis de los ésteres se efectúa generalmente dentro de un intervalo de temperatura de 0 °C a 180 °C, preferentemente de +20 °C a 120 °C.

15 Estas conversiones pueden realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de 50 a 500 kPa). Generalmente se usa en cada caso presión normal.

La preparación de los compuestos de la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo con los esquemas de síntesis siguientes (Esquemas 1 a 3):

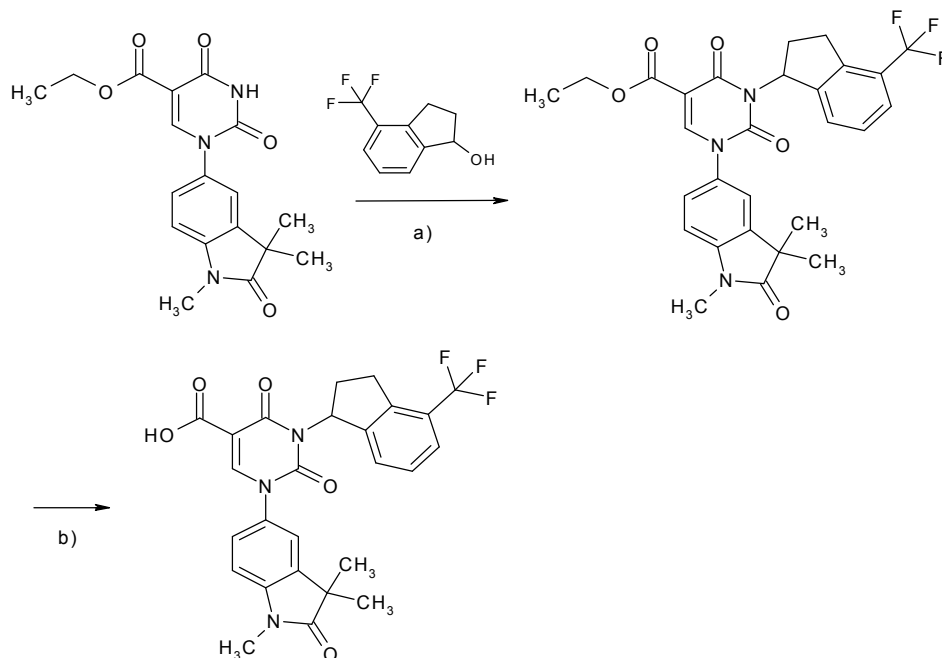
Esquema 1:



20

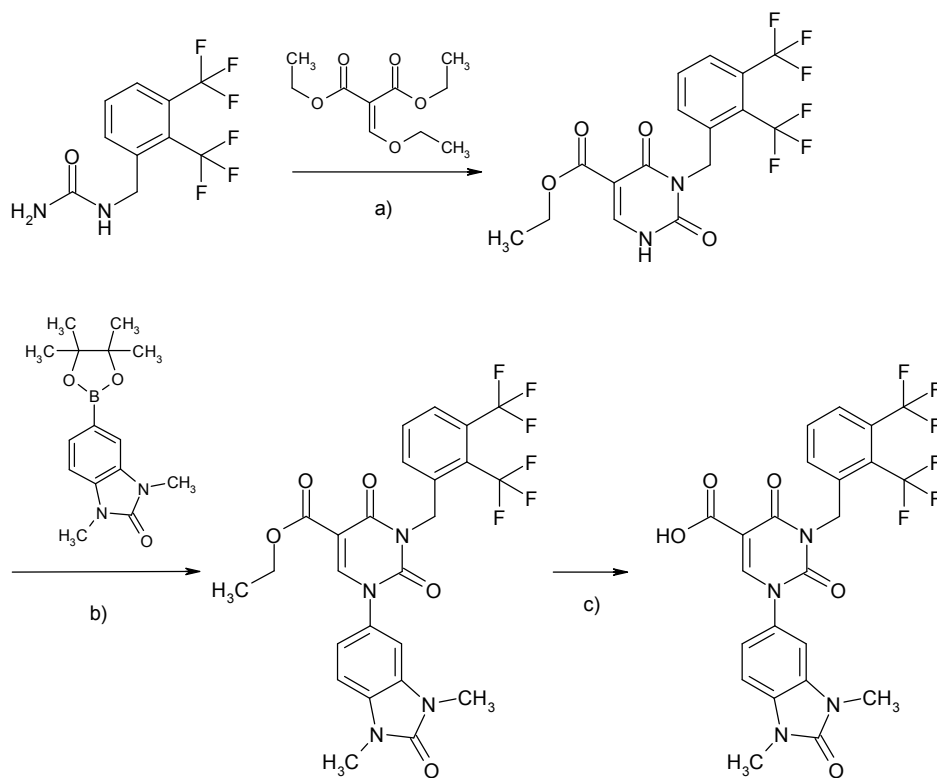
[a]: 1. trietilamina, etanol, 80 °C; 2. terc-butóxido de potasio, 0 °C-80 °C; b):K₂CO₃, KI, DMF; c):ácido acético / ácido clorhídrico (2:1), 120 °C].

Esquema 2:



5 [a): trifenilfosfina, DIAD, THF/DMF 1:1, 0 °C-TA; b): ácido acético / ácido clorhídrico (2:1), 120 °C].

Esquema 3:

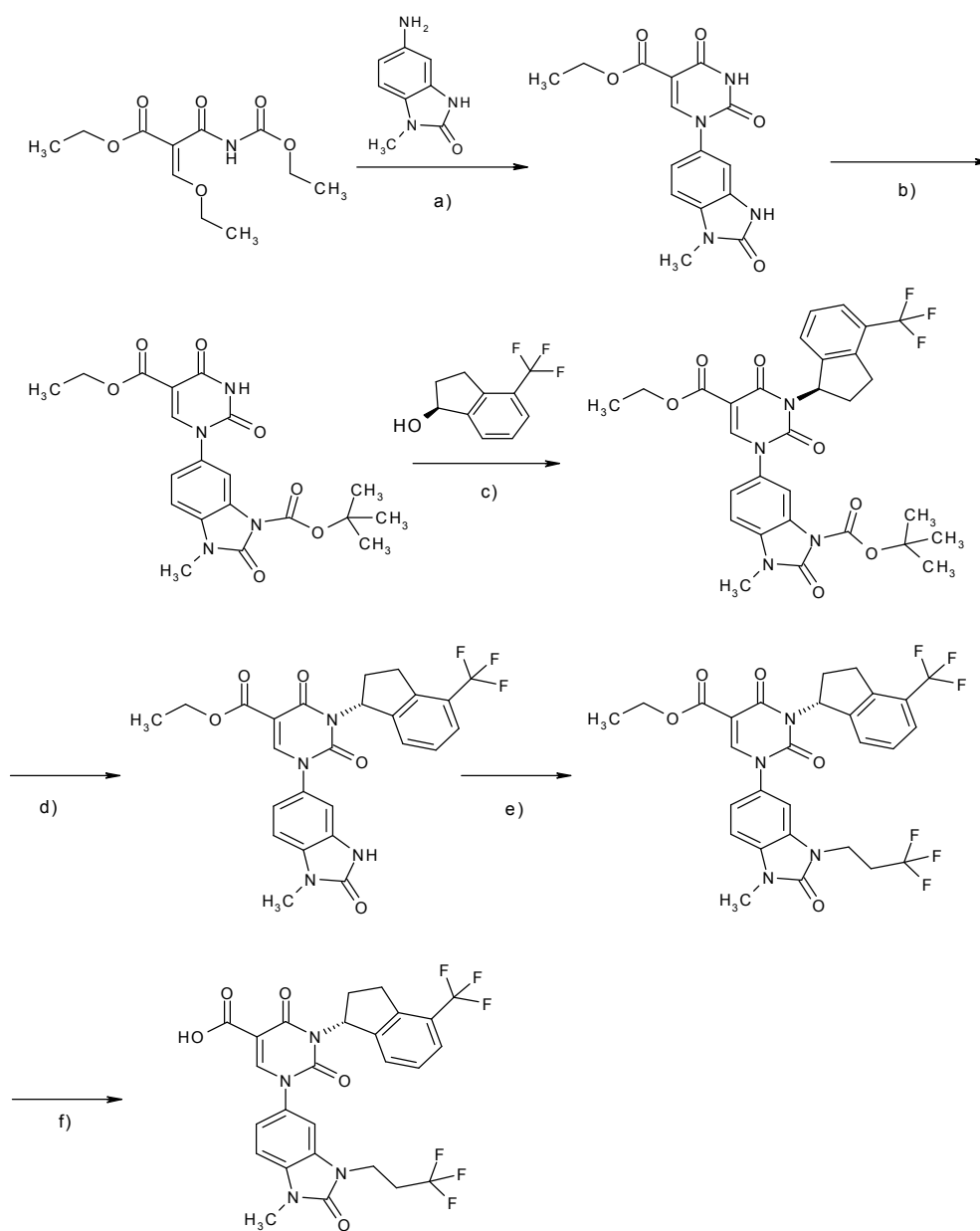


[a): *i*) 140 °C, *ii*) etóxido de sodio, etanol, 80 °C; b): Cu(OAc)₂, NEt₃, CH₃CN, DMSO, tamices moleculares, 80 °C; c): ácido acético / ácido clorhídrico (2:1), 120 °C].

Los compuestos de las fórmulas (II), (III), (V), (VI), (VIII), (IX) y (XI) están disponibles comercialmente o se conocen por la literatura o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos por la literatura.

- 5 También pueden prepararse opcionalmente otros compuestos de la invención mediante conversión de grupos funcionales de sustituyentes individuales, especialmente los enumerados para R³, partiendo de compuestos de la fórmula (I) obtenidos mediante los procedimientos anteriores. Estas conversiones se realizan tal como se describe en la presente sección experimental, mediante procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, reacciones tales como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, hidrólisis de ésteres, eterificación, escisión de éteres, formación de carbonamidas e introducción y eliminación de grupos protectores temporales. La conversión de grupos funcionales puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el esquema de síntesis siguiente (Esquema 4):

Esquema 4:



[a]: 1. etanol, 80 °C; 2. terc-butóxido de potasio, 80 °C; b): (^tBuOCO)₂O, DMAP, DMF / CH₂Cl₂, TA; c) trifetilfosfina, DIAD, THF/DMF 1:1, 0 °C-TA; d) CF₃COOH, CH₂Cl₂, TA; e) CF₃CH₂CH₂Br, Cs₂CO₃, KI, DMF, 60 °C; f): ácido acético / ácido clorhídrico (2:1), 120 °C].

5 Los compuestos de la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de la invención son inhibidores de quimasa y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares, inflamatorios, alérgicos y/o fibróticos.

10 En el contexto de la presente invención, se entiende que trastornos del sistema cardiovascular o trastornos cardiovasculares significan, por ejemplo, los trastornos siguientes: insuficiencia cardiaca aguda y crónica, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, choque, aterosclerosis, hipertrofia cardiaca, fibrosis cardiaca, arritmias atriales y ventriculares, ataques transitorios e isquémicos, apoplejía, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, trastornos vasculares periféricos y cardiacos, trastornos de perfusión periféricos, hipertensión pulmonar arterial, espasmos de las arterias coronarias y las arterias periféricas, trombosis, trastornos tromboembólicos, desarrollo de edema, por ejemplo
15 edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema relacionado con insuficiencia cardiaca y restenosis tal como después de tratamientos de trombolisis, angioplastia transluminal percutánea (PTA), angioplastia coronaria transluminal (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación y lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), lesión de reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia miocárdica, disfunción endotelial, niveles elevados de fibrinógeno y concentraciones elevadas de LDL de baja densidad de
20 activador/inhibidor 1 (PAI-1) de fibrinógeno.

En el contexto de la presente invención, la expresión "insuficiencia cardiaca" también incluye tipos de enfermedad específicos o relacionados, tales como insuficiencia cardiaca descompensada aguda, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia general, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, defectos cardiacos congénitos, defectos de válvulas cardiacas, insuficiencia cardiaca asociada con defectos en las válvulas
25 cardiacas, estenosis mitral, insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, estenosis de tricúspide, insuficiencia de tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvulas pulmonares, defectos de válvulas cardiacas combinadas, inflamación de miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, trastornos de almacenamiento cardiaco e insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica.

30 Los compuestos de la invención también son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad renal poliquística (PCKD) y el síndrome de secreción de ADH inapropiada (SIADH).

Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos renales, especialmente de insuficiencia renal aguda y crónica y de insuficiencia renal aguda y crónica.

35 En el contexto de la presente invención, el término insuficiencia renal aguda abarca manifestaciones agudas de enfermedad renal, de insuficiencia de riñón y/o insuficiencia renal con y sin necesidad de diálisis y también trastornos renales subyacentes o relacionados tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradiálisis, deficiencia volumétrica (por ejemplo deshidratación, pérdida de sangre), choque, glomerulonefritis aguda, síndrome hemolítico-urémico (HUS), catástrofe vascular (trombosis o embolismo arterial o venosa), embolismo de colesterol, enfermedad renal de Bence-Jones aguda en el caso de plasmacitoma, obstrucciones de salida supravesicular o subvesicular,
40 trastornos renales inmunológicos tales como rechazo de trasplantes de riñón, trastornos renales inducidos por complejo inmunitario, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o trastornos renal agudo caracterizado por la necesidad de diálisis, incluyendo en el caso de resecciones parciales del riñón, deshidratación mediante diuresis forzada, aumento de la tensión arterial no controlada con hipertensión maligna, obstrucción del aparato urinario e infección y amiloidosis y trastornos sistémicos con factores glomerulares, tales como trastornos sistémicos reumatológicos-inmunológicos, por ejemplo lupus eritematoide, trombosis arterial renal, trombosis venosa renal, nefropatía analgésica y acidosis tubular renal y trastornos renales intersticiales agudos inducidos por agentes de contraste de
45 rayos X y medicamentos.

50 En el contexto de la presente invención, la expresión insuficiencia renal crónica abarca manifestaciones crónicas de enfermedad renal, de insuficiencia de riñón e insuficiencia cardiaca con o sin necesidad de diálisis y también trastornos renales subyacentes y relacionados tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradiálisis, uropatía obstructiva, glomerulopatía, proteinuria glomerular y tubular, edema renal, hematuria, glomerulonefritis primaria, secundaria y crónica, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa, síndrome de Alport, glomeruloesclerosis, trastorno tubulointerstitial, trastorno nefropático tal como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, trastorno renal inmunológico tal como rechazo a trasplante de riñón, trastorno renal
55 inducido por el complejo inmunitario, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales,

nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensora y síndrome nefrótico, que puede caracterizarse diagnósticamente, por ejemplo, por excreción de creatinina y/o agua reducida anormalmente, concentraciones de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina en sangre anormalmente elevadas, actividad alterada de enzimas renales, por ejemplo glutamil sintetasa, osmolaridad de orina alterada o volumen de orina alterado, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones glomerulares y arteriolares, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis, y en el caso de carcinoma de célula renal, después de resecciones parciales del riñón, deshidratación mediante diuresis forzada, aumento de la tensión arterial no controlada con hipertensión maligna, obstrucción del aparato urinario e infección y amiloidosis y trastornos sistémicos con factores glomerulares, tales como trastornos sistémicos reumatológicos-inmunológicos, por ejemplo lupus eritematoide, trombosis arterial renal, trombosis venosa renal, nefropatía analgésica y acidosis tubular renal. Además, trastornos renales intersticiales agudos inducidos por agentes de contraste de rayos X y medicamentos, síndrome metabólico y dislipidemia. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y la prevención de secuelas de insuficiencia renal, por ejemplo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones de electrolitos (por ejemplo, hipercalemia, hiponatremia) y alteraciones en huesos y del metabolismo de carbohidratos.

Además, los compuestos de la invención son también adecuados para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), de enfermedad obstructora crónica (COPD), de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), de lesión pulmonar aguda (ALI), de deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), de fibrosis pulmonar, de enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar provocado por el consumo de tabaco), de fibrosis quística (CF), de síndrome coronario agudo (ACS), de inflamación del músculo cardíaco (miocarditis) y otros trastornos cardíacos autoinmunitarios (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatía), choque cardiogénico, aneurismas, sepsis (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios renales, trastornos intestinales crónicos (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, trastornos reumatoides, trastornos dérmicos inflamatorios y trastornos oculares inflamatorios.

Los compuestos de la invención pueden usarse adicionalmente para el tratamiento y/o la prevención de trastornos asmáticos de diversa gravedad con características intermitentes o persistentes (asma refractario, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por medicamentos o por el polvo), de diversas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinófila), de Bronchiolitis obliterans, bronquiectasis, neumonía, neumonía idiopática intersticial, pulmón de granjero y trastornos relacionados, tos y enfriamientos (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal (incluidas rinitis relacionada con medicamentos, rinitis vasomotora y rinitis alérgica estacional, por ejemplo fiebre del heno) y de pólipos.

Además, los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos fibróticos de los órganos internos, por ejemplo del pulmón, el corazón, el riñón, la médula ósea y en particular el hígado y también enfermedades fibrosas dermatológicas y fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión "enfermedades fibróticas" abarca en particular las expresiones siguientes: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, cardiomiopatía, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, lesión fibrótica como consecuencia de diabetes, fibrosis de médula ósea y trastornos fibróticos similares, esclerodermia, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica (también después de procedimientos quirúrgicos), nevus, retinopatía y vitoretinopatía proliferativa.

Además, los compuestos de la invención son adecuados para controlar la cicatrización postoperatoria, por ejemplo como consecuencia de operaciones de glaucoma.

Además, los compuestos de la invención también pueden usarse cosméticamente en el caso de envejecimiento y cornificación de la piel.

Además, los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de los triglicéridos en plasma postprandiales, hipoalfalipoproteinemia, hiperlipidemias combinadas), nefropatía y neuropatía), cánceres (cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de médula ósea, leucemias, liposarcomas, carcinoma del aparato gastrointestinal, del hígado, páncreas, pulmón, riñón, aparato urinario, próstata y aparato genital, y también tumores malignos en el sistema linfoproliferativo, por ejemplo linfoma de Hodgkin y no Hodgkin), de trastornos del aparato gastrointestinal y del abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis esinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito anal, diarrea, enfermedad celíaca, hepatitis, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), trastornos dérmicos (trastornos dérmicos alérgicos, psoriasis, acné, eczema, neurodermitis, diversas formas de dermatitis, y también queratitis, bulosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoides, eritema, linfoma, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, cicatrización, verrugas, sabañones), de trastornos de huesos del esqueleto y de articulaciones, y también de los músculos esqueléticos (diversas formas de artritis, diversas forma de artropatías, escleroderma y de otros trastornos con componente inflamatorio o inmunológico, por ejemplo síndrome paraneoplástico, en el caso de

reacciones de rechazo después de trasplante de órganos y de cicatrización de heridas y angiogenesis, especialmente en el caso de heridas crónicas.

5 Los compuestos de la fórmula (I) de la invención son adecuados, adicionalmente, para el tratamiento y/o la prevención de trastornos oftalmológicos, por ejemplo glaucoma, glaucoma normotensor, presión intraocular alta y combinaciones de los mismos, de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), de AMD seca o no exudativa, AMD húmeda o exudativa o neovascular, neovascularización coroïdal (CNV), retina despegada, retinopatía diabética, lesiones atróficas al epitelio de pigmento retinal (RPE), lesiones hipertróficas al epitelio de pigmento retinal (RPE), edema diabético macular, oclusión venosa retinal, oclusión venosa coroïdal retinal, edema macular, edema macular debido a oclusión venosa retinal, angiogénesis en la parte frontal del ojo, por ejemplo angiogenesis de córnea, por ejemplo después de queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis de córnea debida a hipoxia (uso prolongado de lentes de contacto), pterygium conjuntiva, edema subretinal y edema intrarretinal.

15 Además, los compuestos de la invención de la fórmula (I) para el tratamiento y/o la prevención de presión intraocular elevada o alta como consecuencia de hifema traumático, edema periorbital, retención viscoelástica postoperatoria, inflamación intraocular, uso de corticoides, bloque pupilar o causas idiopáticas y de presión intraocular elevada después de trabeculectomía y debida a afecciones preoperatorias.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos mencionados anteriormente.

20 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos, especialmente de los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención también proporciona los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o de prevención de insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad obstructiva crónica, asma, insuficiencia renal, nefropatía, trastornos fibróticos de los órganos internos y fibrosis dermatológica.

25 Los compuestos de la invención se pueden usar solos o, si se requiere, en combinación con otros principios activos. La presente invención también proporciona, por lo tanto, medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y uno o más principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferentes de combinaciones de principios activos incluyen:

30 compuestos que inhiben la cascada de trasducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los inhibidores de quinasa, especialmente del grupo de inhibidores de la tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa;

35 compuestos que inhiben la degradación y alteración de la matriz celular, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), especialmente inhibidores de estromelina, colagenasas, gelatinasas y agreganasas (en este contexto, particularmente, de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y de metaloelastasa (MMP-12);

compuestos que bloquean la unión de serotonina a sus receptores, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor 5-HT_{2b};

nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1 y NO para inhalación;

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

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

45 análogos de prostaciclina, a modo de ejemplo y con preferencia iloprost, beraprost, treprostino o epoprostenol;

compuestos que inhiben la epóxido hidrolasa soluble (sEH), por ejemplo *N,N'*-diclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-il-ureido)dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-[5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil]urea;

compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;

compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafilo y tadalafilo;

5 agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas;

principios activos hipotensores, por ejemplo del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor-alfa, bloqueadores del receptor-beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de quinasa rho y los diuréticos;

10 antagonistas del receptor de vasopresina, por ejemplo y con preferencia conivaptan, tolvaptan, lixivaptan, mozavaptan, satavaptan, SR-121463, RWJ 676070 o BAY 86-8050;

agentes broncodilatadores, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los agonistas del receptor beta-adrenérgico, tal como especialmente albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de los anticolinérgicos, tales como especialmente bromuro de ipratropio;

15 agentes antiinflamatorios, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los glucocorticoides, tales como especialmente prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona; y/o

20 principios activos que modifican el metabolismo de lípidos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(a);

25 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de quinasa, a modo de ejemplo y con preferencia bortezomib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafarnib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, fasudilo, lonidamina, leflunomida, BMS-3354825 o Y-27632.

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con un antagonista del receptor de serotonina, a modo de ejemplo y con preferencia PRX-08066.

30 Por agentes antitrombóticos se entiende preferentemente compuestos del grupo de inhibidores de la agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas.

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

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

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, a modo de ejemplo y con preferencia tirofiban o abciximab.

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

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

45 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, a modo de ejemplo y con preferencia cumarina.

Agentes hipotensores se entiende preferentemente que significan compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de quinasa rho y los

diuréticos.

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y con preferencia nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

5 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa-1, a modo de ejemplo y con preferencia prazosina.

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

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

15 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y con preferencia enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.

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

20 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia, aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

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

25 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administraron en combinación con un inhibidor de quinasa rho, a modo de ejemplo y con preferencia fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049.

En una realización preferente de la invención, los compuestos según la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia furosemida.

30 Agentes que alteran el metabolismo de lípidos se entiende preferentemente que significan compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y antagonistas de lipoproteína (a).

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

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, a modo de ejemplo y con preferencia D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

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

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia aliskireno, BMS-188494 O TAK-475.

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

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

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de PPAR-gamma, a modo de ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de PPAR-delta, a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 685042.

- 5 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia orlistat.

- 10 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, a modo de ejemplo y con preferencia coletiramina, colestipol, colesolvam, Cholestagel o colestimida.

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

- 15 En una realización preferente de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), a modo de ejemplo y con preferencia gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

- 20 La presente invención también proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, normalmente junto con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables inertes no tóxicos y el uso de los mismos para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, se pueden administrar de un modo adecuado, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica, o como un implante o endoprótesis vascular.

- 25 Los compuestos de la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

- 30 Las formas de administración adecuadas para administración por vía oral son las que funcionan de acuerdo con la técnica anterior y liberan los compuestos de la invención rápidamente y/o de forma modificada y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos o películas/oblas que se disgregan con rapidez en la boca, películas/liofilizados o cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 35 La administración por vía parenteral puede evitar una etapa de absorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluir una absorción (por ejemplo por vía inhalativa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración por vía parenteral incluyen formulaciones de inyección y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 40 Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas de inhalación de medicamentos (incluidos inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles), gotas soluciones o pulverizaciones nasales, comprimidos para administración por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para oreja u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos de uso transdérmico (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis vasculares.

Es preferente la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral e intravenosa.

- 45 Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración enumeradas. Esto puede realizarse de un modo conocido por sí mismo mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico),
- 50

colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

5 En general, se ha observado que es ventajosa, en el caso de administración por vía parenteral, la administración de cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal, para lograr resultados eficaces. En el caso de administración por vía oral, la dosificación es aproximadamente de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 20 mg/kg y del modo más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

10 A pesar de esto, puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, especialmente en función del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de formulación y el tiempo o intervalo de administración. Por ejemplo, puede ser suficiente, en algunos casos, una cantidad inferior a las cantidades mínimas mencionadas, mientras que en otros casos hay que sobrepasar el límite superior especificado. En el caso de la administración de cantidades más grandes, puede ser aconsejable dividir éstas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los ejemplos operativos siguientes ilustran la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

15 Los porcentajes en los análisis y ejemplos siguientes son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes por peso. Las proporciones del disolvente, los índices de dilución y los datos de concentración para las soluciones líquido/líquido se basan, en cada caso, a menos que se indique lo contrario, en volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

Ac	acetilo
ac.	acuoso, solución acuosa
d ancho	doblete ancho (RMN)
m ancho	multiplete ancho (RMN)
s ancho	singlete ancho (RMN)
t ancho	triplete ancho (RMN)
c	concentración
cat.	catalítico
TLC	cromatografía en capa fina
DCI	ionización química directa (en EM)
dest.	destilado
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	termografía de barrido diferencial
EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
ent	enantioméricamente puro, enantiómero
eq.	equivalente(s)

ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
conc.	concentrado
CL-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
Me	metilo
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida a presión media
EM	espectrometría de masas
MTBE	Metal-terc-butiléter
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono activado
Ph	fenilo
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris(pirrolidino)fosfonio
cuant.	cuantitativo (en el caso del rendimiento)
rac	racémico, racemato
TA	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención (en HPLC)
p.f.	punto de fusión
tBu	terc-butilo;
terc	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TPPO	óxido de trifenilfosfina
UV	espectrometría ultravioleta
véase	véase
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)

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

Procedimiento 1: Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 × 1 mm; eluyente A:1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B:1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de

ácido fórmico al 99 %; gradiente:0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno:50 °C; caudal:0,40 ml/min; detección UV:210 – 400 nm.

5 Procedimiento 2: Tipo de instrumento de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de instrumento de HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 × 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 100 % de A → 3,0 min 10 % de A → 4,0 min 10 % de A → 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml) → 5,00 min 100 % de A; horno:50 °C; caudal:2 ml/min; detección UV:210 nm.

10 Procedimiento 3: Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 × 1 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 90 % de A → 0,1 min 90% de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; horno:50 °C; caudal:0,33 ml/min; detección UV:210 nm.

15 Procedimiento 4: Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 × 1 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 97 % de A → 0,5 min 97 % de A → 3,2 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A; horno:50 °C; caudal:0,3 ml/min; detección UV:210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM): Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μm 30 × 2 mm; eluyente A:1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B:1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente:0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno:50 °C; caudal:0,60 ml/min; detección UV:208 – 400 nm.

20 Procedimiento 6 (CL-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m × 200 μm × 0,33 μm; caudal de helio constante:0,88 ml/min; horno:70 °C; entrada:250 °C; gradiente:70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantenido durante 3 min).

25 Procedimiento 7 (HPLC preparativa): columna: Reprosil C18, 10 μm, 250 mm × 30 mm. eluyente A:ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B:acetonitrilo; caudal:50 ml/min; programa:0 a 6 min:90 % de A /10 % de B; 6 min a 27 min: gradiente al 95 % de B; 27 min a 38 min 95 % B; 38 min a 39 min gradiente al 10 % de B; 39 min a 43 min (final):60 % de A/40 % de B. son posibles ligeras variaciones en el gradiente.

30 Procedimiento 8 (HPLC preparativa):columna: Reprosil C18, 10 μm, 250 mm × 30 mm. eluyente A:ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B:metanol; caudal:50 ml/min; programa:0 a 4,25 min:60 % de A /40 % de B; 4,25 min a 4,50 min: gradiente al 60 % de B; 4,50 min a 17 min gradiente al 100 % de B; 17 min a 19,50 min 100 % de B; 19,50 min a 19,75 min gradiente al 40 % de B; 19,75 a 22 min (final):60 % de A/40 % de B. son posibles ligeras variaciones en el gradiente.

Procedimiento 9 (HPLC preparativa): columna: Sunfire C18, 5 μm, 250 mm × 20 mm. eluyente metanol / TFA al 1 % en agua 50/50; caudal:25 ml/min; detección 210 nm, temperatura 40 °C.

35 Procedimiento 10 (HPLC preparativa): columna: Sunfire C18, 5 μm, 250 mm × 20 mm. eluyente acetonitrilo / TFA al 1 % en agua 55/45; caudal:25 ml/min; detección 210 nm, temperatura 40 °C.

Procedimiento 11:(HPLC preparativa):columna: Reprosil C18, 10 μm, 250 mm × 40 mm. eluyente A:ácido fórmico al 0,1 % en agua, eluyente B:acetonitrilo; caudal:50 ml/min; programa:0-6 min:90% de A /10% de B; 6-40 min: gradiente al 95 % de B; 40-53 min:5 % de A /95 % de B; 53,01-54 min: gradiente al 10 % de B; 54,01-57 min:90 % de A /10 % de B.

40 Procedimiento 12 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 20 mm columna; caudal: 20 ml/min; eluyente:iso-propanol / etanol / iso-hexano 15:15:70 (v/v/v); detector 230 nm.

Procedimiento 13 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 5 μm columna, 250 mm × 4,6 mm; temperatura 30 °C; caudal: 1 ml/min; eluyente:iso-propanol / etanol / iso-hexano 15:15:70 (v/v/v); detector 220 nm.

45 Procedimiento 14 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 5 μm columna, 250 mm × 4,6 mm; temperatura 30 °C; caudal: 1 ml/min; eluyente: etanol / iso-hexano 50:50 con adición del 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético; detector 220 nm.

Procedimiento 15 (HPLC preparativa): como el procedimiento 7 pero con columna Chromatorex C18 250 mm × 30 mm.

50 Procedimiento 16 (HPLC preparativa quiral):Daicel Chiralpak AZ-H 250 mm × 20 mm columna; caudal:20 ml/min; eluyente: etanol / iso-hexano 50:50 (v/v) con adición del 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético; detector

230 nm.

Procedimiento 17 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm columna, 250 mm × 4,6 mm; temperatura 40°C; caudal:1 ml/min; eluyente: etanol / iso-hexano 50:50 (v/v) con adición del 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético; detector 220 nm.

5 Procedimiento 18 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 20 mm columna; caudal: 20 ml/min; eluyente: isopropanol / iso-hexano 50:50 (v/v) con adición del 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético; detector 230 nm.

10 Procedimiento 19 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 5 µm columna, 250 mm × 4,6 mm; temperatura 30 °C; caudal: 1 ml/min; eluyente: Iso-propanol / iso-hexano 50:50 (v/v) con adición del 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético; detector 220 nm.

Procedimiento 20 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 20 mm columna; caudal: 20 ml/min; eluyente: etanol / iso-hexano 70:30 (v/v) con adición del 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético; detector 230 nm.

15 Procedimiento 21 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 5 µm columna, 250 mm × 4,6 mm; temperatura 40°C; caudal: 1 ml/min; eluyente: etanol / iso-hexano 70:30 (v/v) con adición del 1 % de agua y el 0,2 % de ácido trifluoroacético; detector 220 nm.

Procedimiento 22 (HPLC preparativa): columna: Sunfire C18, 5 µm, 250 mm × 20 mm. eluyente acetonitrilo / agua 60:40; caudal:25 ml/min; detección 210 nm, temperatura 40 °C.

20 Procedimiento 24 (HPLC preparativa): columna: Sunfire C18, 5 µm, 75 mm × 30 mm. eluyente acetonitrilo / TFA al 0,05 % en agua; caudal:99 a 2,25 min, después acetonitrilo / TFA al 1 % en agua 95:5; caudal:60 ml/min; detección 210 nm, temperatura 40 °C.

Procedimiento 25 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 5 µm columna, 250 mm × 4,6 mm; temperatura 30 °C; caudal: 1 ml/min; eluyente:iso-propanol / iso-hexano 5 :95 (v/v); detector 220 nm.

25 Procedimiento 26: EM, instrumento: Thermo Fisher-Scientific DSQ; ionización química; gas reactante NH₃; temperatura de la fuente:200 °C; energía de ionización 70eV.

Procedimiento 27 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak AD-H 5 µm columna, 250 mm × 4,6 mm; temperatura 30 °C; caudal: 1 ml/min; eluyente:iso-propanol / etanol / iso-hexano 25:25:50 (v/v/v); detector 220 nm.

30 Procedimiento 28 (CL-EM): MCW_SQ-HSST3_long instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 × 1 mm; eluyente A:1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B:1 l acetoneitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente:0,0 min 95 % de A → 6,0 min 5 % de A → 7,5 min 5 % de A; horno:50 °C; caudal:0,35 ml/min; detección UV:210 – 400 nm.

Procedimiento 29 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak IC 5 µm columna, 250 mm x 20 mm; caudal:20 ml/min; temperatura 25 °C; detector:220 nm; eluyente: acetoneitrilo / MTBE 50:50 (v/v).

35 Procedimiento 30 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak IC 5 µm columna, 250 mm x 4,6 mm; caudal:1 ml/min; temperatura 30°C; detector:220 nm; eluyente: acetoneitrilo / MTBE 50:50 (v/v).

Procedimiento 31 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak IA 5 µm columna, 250 mm x 20 mm; caudal:20 ml/min; temperatura 30°C; detector:285 nm; eluyente: acetoneitrilo / MTBE 50:50 (v/v).

Procedimiento 32 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak IA 5 µm columna, 250 mm x 4,6 mm; caudal:1 ml/min; temperatura 30 °C; detector:285 nm; eluyente: acetoneitrilo / MTBE 50:50 (v/v).

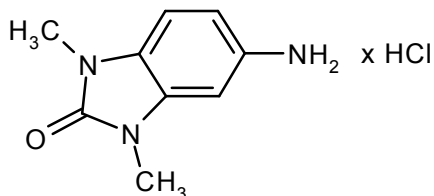
40 Procedimiento 33 (HPLC preparativa quiral):Daicel Chiralpak IA 5 µm columna, 250 mm x 20 mm; caudal:20 ml/min; temperatura 30°C; detector:285 nm; eluyente: acetoneitrilo / MTBE 20:80 (v/v).

Procedimiento 34 (HPLC preparativa quiral): Daicel Chiralpak IA 5 µm columna, 250 mm x 4,6 mm; caudal:1 ml/min; temperatura 30 °C; detector:285 nm; eluyente: acetoneitrilo / MTBE 50:50 (v/v).

Compuestos de partida e intermedios:

45 Ejemplo 1A

Clorhidrato de 5-amino-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona



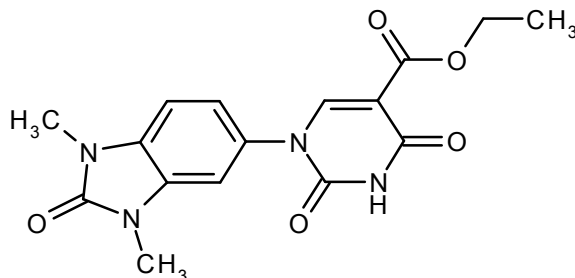
Se hidrogenaron 33,2 g (160 mmol) de 1,3-dimetil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (preparación: véase el documento WO 2007/120339, Ejemplo 2, página 33) en 1790 ml de etanol (disuelto solo parcialmente) en presencia de 8,8 g de catalizador de paladio (10 % sobre carbono activado, humedecido con un 50 % de agua) a TA y una presión de hidrógeno de 1 atm (101,325 kPa). El material de partida se disolvió con el transcurso de la reacción. Después de completar la conversión (6 h), el catalizador se eliminó mediante filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se mezcló con 45 ml de una solución de cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano), después se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se secó después a AV (alto vacío). Esto proporcionó 31,8 g (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,18$ min; $m/z = 178$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,33 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,06 – 7,15 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 10,29 (s ancho, 3H).

Ejemplo 2A

1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



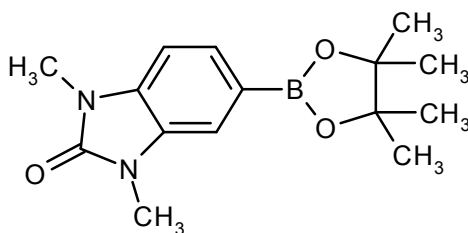
Se cargaron inicialmente 52,80 g (247,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 1A y 64,07 g (247,1 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoyl]acrilato de etilo (para la preparación véase: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) en 2 l de etanol y se añadieron 51,7 ml (370,7 mmol) de trietilamina. La suspensión densa formada se calentó a la temperatura de reflujo durante 1,5 h, formándose una solución clara. Después de un ligero enfriamiento (aproximadamente 60 °C), se añadieron 27,73 g (247,1 mmol) de terc-butóxido de potasio. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a la temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura durante 7 h adicionales. Después de enfriar a TA, se eliminó aproximadamente la mitad del disolvente en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción concentrada se vertió en 7,5 l de ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con 800 ml de agua y se secó a AV. Esto proporcionó 71,7 g (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,63$ min; $m/z = 345$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Ejemplo 3A

1,3-Dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona



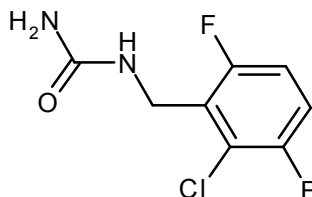
Se cargaron inicialmente 3,16 g de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (12,44 mmol) y 43 mg (70 % de pureza, 0,124 mmol) de peróxido de dibenzoílo en 12 ml de acetonitrilo a TA, y 1,47 g (8,3 mmol) de 5-amino-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 1A, excepto sin tratamiento con cloruro de hidrógeno) y 1,48 ml (12,44 mmol) de nitrito de terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en un poco de diclorometano, se añadió tierra de diatomeas a la solución y la solución se concentró de nuevo a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1 a 1:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con 10 ml de pentano y el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con pentano y se secó a AV. Esto proporcionó 860 mg del compuesto del título (94 % de pureza). Otra operación de cromatografía en gel de sílice con el licor madre proporcionó 230 mg adicionales del compuesto del título (rendimiento total: 43 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,95$ min; $m/z = 289$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (s, 12H), 3,33 (s, parcialmente bajo la señal del agua), 3,35 (s, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo 4A

1-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)urea



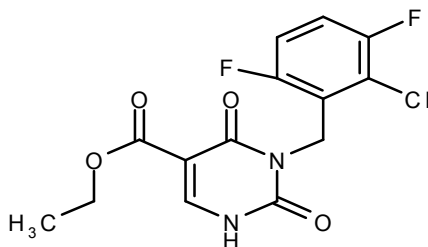
Se cargaron inicialmente 1,50 g (8,44 mmol) de 2-cloro-3,6-difluorobencilamina y 2,03 g (33,8 mmol) de urea en 4 ml de agua. Después de la adición de 90 μ l (aprox. 1 mmol) de ácido clorhídrico conc., la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se agitó durante 30 min. Los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron dos veces con un poco de agua, después con un poco de MTBE y se secaron a AV. Esto proporcionó 1,16 g (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,79$ min; $m/z = 221$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,34 (de, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,36 (t, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 1H).

Ejemplo 5A

3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



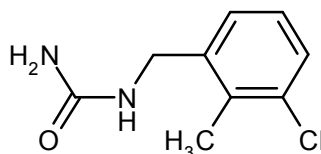
Se calentó una suspensión de 1,16 g (5,25 mmol) de 1-(2-cloro-3,6-difluorobencil)urea del Ejemplo 4A y 1,59 ml (7,86 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo en 2 ml de etanol a 140 °C (temperatura del baño) y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla de reacción enfriada a TA se disolvió en aproximadamente 6 ml de etanol, se añadieron 535 mg (7,9 mmol) de etóxido de sodio y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo. Después de 2 días, se añadieron 0,5 equivalentes adicionales de base y la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 3 días adicionales. Después de enfriar a TA, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con acetato de etilo/MTBE 1:1. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con MTBE y se secó a AV. Esto proporcionó 851 mg (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,79$ min; $m/z = 345$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 11,94 - 12,05 (m, 1H).

Ejemplo 6A

1-(3-Cloro-2-metilbencil)urea



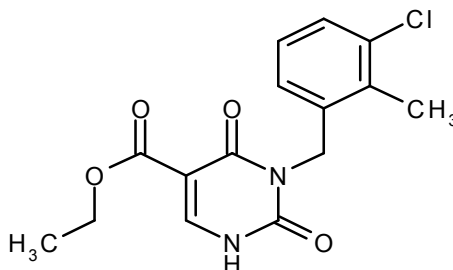
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 4A, con un tiempo de reacción de 6 h, partiendo de 2,00 g (12,85 mmol) de 3-cloro-2-metilbencilamina y 3,08 g (51,40 mmol) de urea. Esto proporcionó 2,36 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,72$ min; $m/z = 199$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,29 (s, 3H), 4,19 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,36 (t, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 1H).

Ejemplo 7A

3-(3-Cloro-2-metilbencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



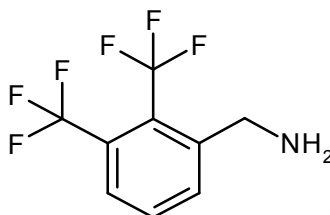
Se calentó una suspensión de 2,36 g (11,88 mmol) de 1-(3-cloro-2-metilbencil)urea del Ejemplo 6A y 3,60 ml (17,82 mmol) de etoximetilenmalonato de dietilo en 3 ml de etanol a 140 °C (temperatura del baño) y la solución formada al cabo de aproximadamente 3 h se agitó adicionalmente a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla enfriada a TA se disolvió en 20 ml de etanol, se añadieron 1,21 g (17,8 mmol) de etóxido de sodio y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a 100 ml de ácido clorhídrico 0,5 M enfriado con hielo. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con MTBE y se secó a AV. Esto proporcionó 2,20 g (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,90$ min; $m/z = 323$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 4,96 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 12,06 (s ancho, 1H).

Ejemplo 8A

1-[2,3-Bis(trifluorometil)fenil]metanamina



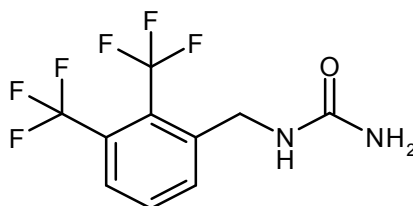
5 En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 69,38 ml (69,38 mmol) de complejo de borano-THF (1,0 M) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. A continuación, una solución de 5,53 g (23,13 mmol) de 2,3-bis(trifluorometil)-benzonitrilo (para la preparación véase: Zhurnal Organicheskoi Khimii 1973, 9(5), 1019-1024, 1046-1050) en 50 ml de THF y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. A continuación, se usó una solución 1 N de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 14, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó 4,07 g (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,49$ min; EM (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,99 (s ancho, 2H), 3,90 – 3,97 (m, 2H), 7,83 – 7,92 (m, 2H), 8,17 – 8,23 (m, 1H).

15 Ejemplo 9A

1-[2,3-Bis(trifluorometil)bencil]urea



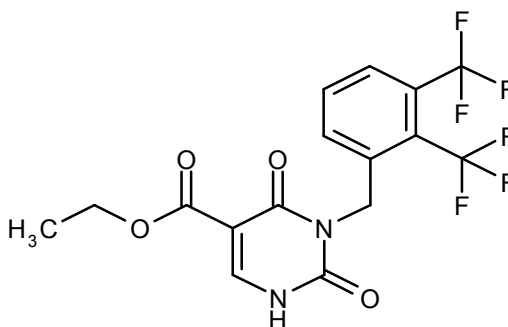
20 Se cargaron inicialmente 780 mg (3,21 mmol) de 1-[2,3-bis(trifluorometil)fenil]metanamina del Ejemplo 8A y 771 mg (12,83 mmol) de urea en 1,3 ml de agua, se añadieron gota a gota 34 μ l (0,41 mmol) de ácido clorhídrico conc. y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Después se diluyó con agua (100 ml) a TA y se agitó durante 30 min. El sólido formado se separó por filtración, se lavó dos veces, cada vez con agua y dietiléter, y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 541 mg (59 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,85$ min; EM (ESIpos): $m/z = 287$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,40 - 4,45 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,57 - 6,63 (m, 1H), 7,86 - 7,90 (m, 2H), 7,91 - 7,95 (m, 1H).

Ejemplo 10A

3-[2,3-Bis(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



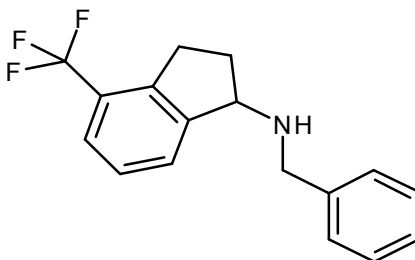
5 Una mezcla de 2,01 g (7,04 mmol) de 1-[2,3-bis(trifluorometil)encil]urea del Ejemplo 9A y 2,13 ml (10,60 mmol) de (etoximetil)malonato de dietilo se agitó con un flujo opuesto de argón a 140 °C durante 4 días. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con etanol (20 ml), después se añadieron 0,72 g (10,60 mmol) de etóxido de sodio y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h adicionales. La mezcla se llevó a TA y se añadió gota a gota a ácido clorhídrico enfriado con hielo (400 ml, 0,5 M) y el sólido formado se separó por filtración. El residuo del filtro se agitó con MTBE, se separó por filtración y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 1,92 g (67 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,99$ min; EM (ESIpos): $m/z = 411$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 5,17 (s ancho, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 12,15 (s ancho, 1H).

Ejemplo 11A

N-Bencil-4-(trifluorometil)indan-1-amina (racemato)



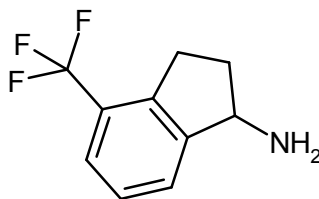
15 A una mezcla de 15,40 g (0,075 mol) de 4-(trifluorometil)-1-indanona y 9,78 ml (0,090 mol) de bencilamina en 462 ml de diclorometano se añadieron 33,0 ml (0,112 mol) de isopropóxido de titanio (IV) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, a 0 °C, se añadieron 5,65 g (0,149 mol) de borohidruro de sodio en porciones y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla se añadió gota a gota, a continuación, a agua, con evolución vigorosa de gas. Después, la mezcla se diluyó adicionalmente con agua y diclorometano (500 ml de cada uno), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto obtenido de este modo se cromatografió en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 10:1). Esto proporcionó 12,80 g (58 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,80$ min; EM (ESIpos): $m/z = 292$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,81 - 1,93 (m, 1H), 2,31 - 2,42 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 2,81 - 2,93 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,72 - 3,85 (m, 2H), 4,14 - 4,22 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

Ejemplo 12A

4-(Trifluorometil)indan-1-amina (racemato)

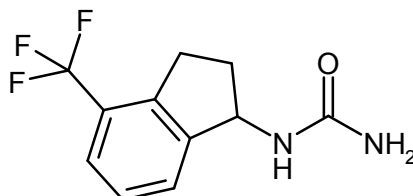


Se cargaron inicialmente 9,70 g (0,032 mol) de N-bencil-4-(trifluorometil)indan-1-amina del Ejemplo 11A en 230 ml de THF, después se añadieron 5,00 g de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla a TA se hidrogenó a TA a una presión normal de hidrógeno durante toda la noche. A continuación, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró. Esto proporcionó 6,40 g (98 % del valor teórico) de producto bruto, que se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,56$ min; EM (ESIpos): $m/z = 202$ (M+H)⁺.

Ejemplo 13A

1-[4-(Trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea (racemato)



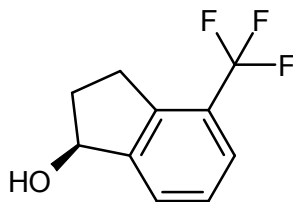
Se cargaron inicialmente 6,40 g (0,03 mmol) de 4-(trifluorometil)indan-1-amina del Ejemplo 12A y 9,55 g (0,159 mmol) de urea en 25 ml de agua, se añadieron gota a gota 0,34 ml (0,004 mmol) de ácido clorhídrico conc. y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) a TA y se agitó durante 30 min. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El producto bruto se recrystalizó agitando con dietiléter (50 ml). Esto proporcionó 4,60 g (59 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 245$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,71 - 1,82 (m, 1H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 3,00 - 3,11 (m, 1H), 5,12 (c, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,53 (dd, 2H).

Ejemplo 14A

(S)-4-Trifluorometilindan-1-ol



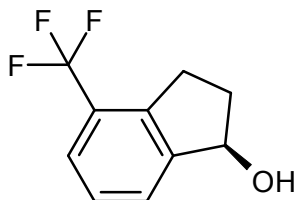
Una solución de 55,7 g (278,3 mmol) de 4-trifluorometil-1-indanona, 194 ml (1,391 mol) de trietilamina y 1,60 g (2,50 mmol) de RuCl(p-cimeno)[(S,S)-TsDPEN] (N° CAS: 192139-90-5; denominación IUPAC: (S,S)-N-(p-toluenosulfonyl)-1,2-difeniletanodiamino(cloro)[1-metil-4-(propan-2-il)benceno]rutenio (II)) en 258 ml de diclorometano se calentó a 35 °C en atmósfera de argón y, a esta temperatura, se añadieron gradualmente 52,5 ml (1,391 mol) de ácido fórmico (tiempo de adición: aproximadamente 40 min). En el transcurso de esta operación, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 42 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 38 °C durante 2 h adicionales. Se eliminaron todos los constituyentes volátiles en un evaporador rotatorio y a AV. A continuación, el residuo se disolvió en un poco de diclorometano y se purificó usando 1 kg de gel de sílice (eluyente: primero 3 litros de ciclohexano/acetato de etilo 5:1, después 6 litros de ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Las fracciones adecuadas se concentraron en un evaporador rotatorio y el producto se secó a AV. Esto proporcionó 51,2 g (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,76 - 1,91 (m, 1H), 2,40 (ddt, 1H), 2,86 (dt, 1H), 3,01 - 3,13 (m, 1H), 5,09 (c, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

HPLC analítica quiral (Procedimiento 25): R_t = 7,49 min; 99 % de ee

Ejemplo 15A

5 (R)-4-Trifluorometilindan-1-ol



De forma análoga al Ejemplo 14A, se redujeron 5 g (25,0 mmol) de 4-trifluorometil-1-indanona en presencia de 143 mg (0,225 mmol) de $\text{RuCl}(\text{p-cimeno})[(\text{R,R})\text{-TsDPEN}]$ (N° CAS: 192139-92-7; denominación IUPAC: (R,R)-N-(p-toluenosulfonyl)-1,2-difeniletanodiamino(cloro)[1-metil-4-(propan-2-il)benceno]rutenio (II)). Esto proporcionó 4,60 g (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

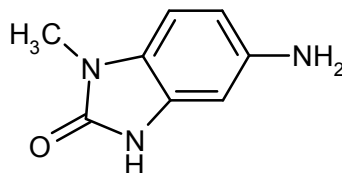
CG-EM (procedimiento 6): R_t = 3,43 min; EM (Cl-pos): m/z = 202 (M^+).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,94 (d ancho, 1H), 1,96 - 2,05 (m, 1H), 2,55 (dddd, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 1H), 3,19 - 3,30 (m, 1H), 5,27 (c, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

HPLC analítica quiral (procedimiento 25): R_t = 6,51 min; aprox. 96 % de ee

15 Ejemplo 16A

5-Amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

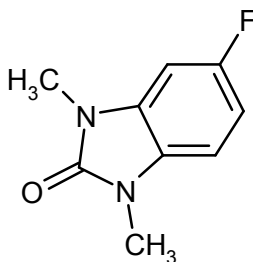


Se cargaron inicialmente 2,43 g (12,6 mmol) de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona [síntesis descrita en el documento US 6.114.532] en 78,0 ml de una mezcla de THF/metanol (1:2), después se añadieron 134 mg (0,13 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con THF y el filtrado se concentró. Esto proporcionó 1,89 g (92 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,16 (s, 3H), 4,66 - 4,71 (m, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 10,39 (s, 1H).

25 Ejemplo 17A

5-Fluoro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona



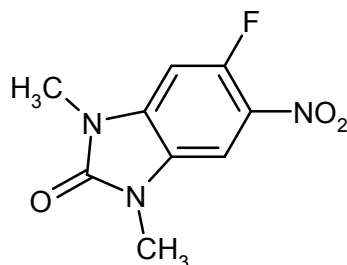
En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 5,0 ml de DMF a 0 °C y se añadieron 318 mg (7,96 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). A continuación, se añadió gota a gota una solución de 881 mg (5,30 mmol) de 5-fluoro-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona [síntesis descrita en el documento US 2010/0305102, página 28, Ejemplo 26.3] en 5,0 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron gota a gota 0,43 ml (6,90 mmol) de yodometano y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. A continuación, se añadió de nuevo hidruro de sodio (1,0 eq.) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 15 min adicionales y, finalmente, se añadió gota a gota yodometano (1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, después se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el filtrado se concentró. El producto bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, gradiente 7:1 – 4:1). Esto proporcionó 672 mg (69 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,69$ min; EM (ESIpos): $m/z = 181$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,33 (s, 3H), 3,3 (s, oculto por la señal de agua), 6,85 – 6,93 (m, 1H), 7,09 – 7,18 (m, 2H).

Ejemplo 18A

5-Fluoro-1,3-dimetil-6-nitro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona



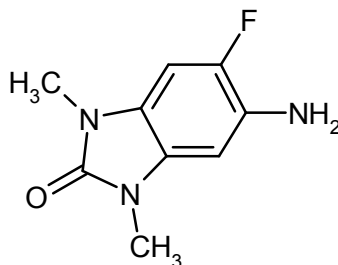
Se cargaron inicialmente 670 mg (3,72 mmol) de 5-fluoro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona del Ejemplo 17A en 3,5 ml de THF en atmósfera de argón a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota 0,24 ml (3,72 mmol) de ácido nítrico (65 %) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se añadió a agua helada (50 ml) y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua (20 ml) y después se secó a 40 °C a alto vacío. Esto proporcionó 807 mg (92 % del valor teórico) del compuesto objetivo, que se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,70$ min; EM (ESIpos): $m/z = 226$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,38 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

Ejemplo 19A

5-Amino-6-fluoro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona



Se cargaron inicialmente 806 mg (3,58 mmol) de 5-fluoro-1,3-dimetil-6-nitro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona del Ejemplo 18A en 22,2 ml de una mezcla de THF/metanol (1:2), después se añadieron 38 mg (0,04 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con metanol y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 668 mg (85 % de pureza, 81 % del valor teórico) del

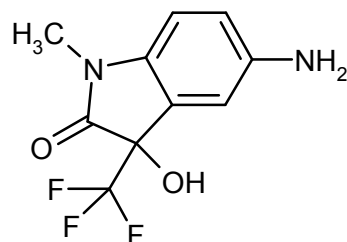
compuesto objetivo, que se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,43$ min; EM (ESIpos): $m/z = 196$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,21 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,78 (s ancho, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).

Ejemplo 20A

5 5-Amino-3-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



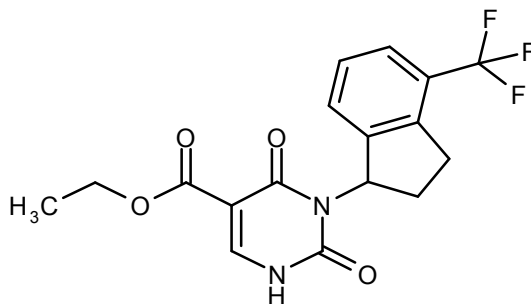
Se cargaron inicialmente 2,45 g (8,87 mmol) de 3-hidroxi-1-metil-5-nitro-3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona [para la preparación véase: Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 4, páginas 969-973] en 20,0 ml de etanol, después se añadieron 600 mg de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con metanol (30 ml) y el filtrado se concentró. Esto proporcionó 2,06 g (91 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 247$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,07 (s, 3H), 4,97 - 5,33 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,77 - 6,81 (m, 2H), 7,51 (s, 1H).

Ejemplo 21A

2,4-Dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



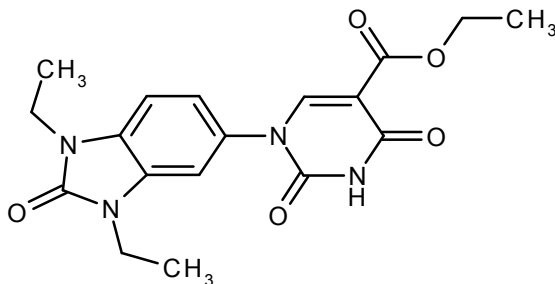
Una mezcla de 5,2 g (20 mmol) de 1-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]urea del Ejemplo 13A y 8,26 ml (41 mmol) de (etoximetil)malonato de dietilo se calentó a reflujo a 140 °C durante 24 h (poco agitable al inicio, después homogénea y agitable). Después del enfriamiento a TA, se añadieron 47,7 ml de etanol y 2,78 g (41 mmol) de etóxido de sodio y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h adicionales. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M (80 ml) y se extrajo tres veces con 80 ml cada vez de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron, y el filtrado se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1 a 1:3). Esto proporcionó 4,20 g (56 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,94$ min; EM (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,27 - 2,38 (m, 1H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 3,01 - 3,13 (m, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 2H), 6,29 - 6,46 (m, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,13 - 8,20 (m, 1H), 11,74 - 11,99 (m, 1H).

Ejemplo 22A

1-(1,3-Dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



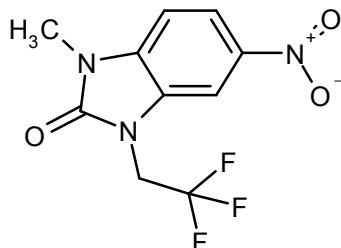
Se cargaron inicialmente 1,00 g (4,13 mmol) de clorhidrato de 5-amino-1,3-dietil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 0,63 ml (4,55 mmol) de trietilamina y 1,07 g (4,13 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo (para la preparación véase: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) en 31 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se añadieron 464 mg (4,13 mmol) de terc-butóxido de potasio a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. Para el procesamiento, se añadió agua a TA y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 Noel sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó una vez con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 783 mg (51 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,84$ min; EM (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,26 (m, 9H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 4,17 (c, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

15 Ejemplo 23A

1-Metil-5-nitro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

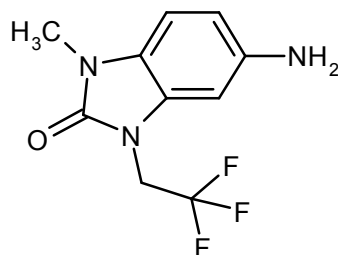


Se cargaron inicialmente 8,00 g (41,4 mmol) de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona [síntesis descrita en el documento US 6.114.532] junto con 11,45 g (82,8 mmol) de carbonato de potasio en 600 ml de acetonitrilo/DMF 2:1 (v/v) y se añadieron 7,48 ml (45,6 mmol) de triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se vertió en 1,8 l de ácido clorhídrico 0,1 N. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó a AV. Esto proporcionó 11,3 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,44 (s, 3H), 4,97 (c, 2H), 7,44 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

25 Ejemplo 24A

5-Amino-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona



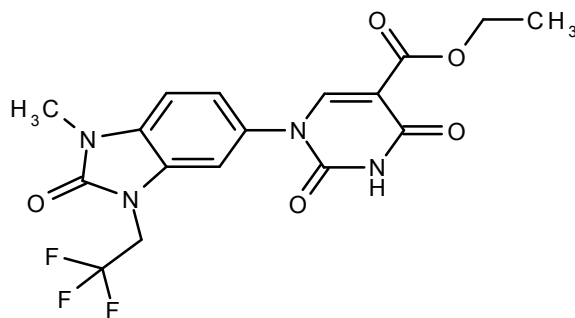
5 Se cargaron inicialmente 11,3 g (41,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A en 623 ml de metanol/tetrahidrofurano 2:1 (v/v). Se añadieron 1,66 g de paladio sobre carbono (10 % sobre carbono) y 25,9 g (410,6 mmol) de formiato de amonio y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de enfriar a TA, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se liberó de los disolventes en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 400 ml de agua. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con 50 ml de agua y se secó a AV. Esto proporcionó 8,90 g (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,41$ min; $m/z = 246$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,25 (s, 3H), 4,63 (c, 2H), 4,89 (s ancho, 2H), 6,37 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,85 (d, 1H).

Ejemplo 25A

1-[1-Metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



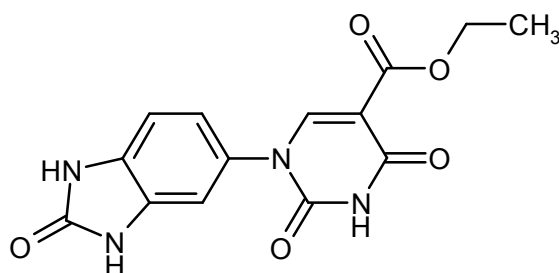
15 Se calentaron 8,90 g (36,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A y 9,41 g (36,3 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo (para la preparación véase: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) a la temperatura de reflujo en 784 ml de etanol durante 1,5 h. Después de enfriar ligeramente (aproximadamente 60 °C) se añadieron 4,07 g (36,3 mmol) de terc-butóxido de potasio. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a la temperatura de reflujo durante 30 min. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en 5 l de ácido clorhídrico 1 N enfriado con hielo. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con 800 ml de agua y se secó a AV. Esto proporcionó 12,7 g (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,70$ min; $m/z = 413$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 4,78 (c, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 26A

2,4-Dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



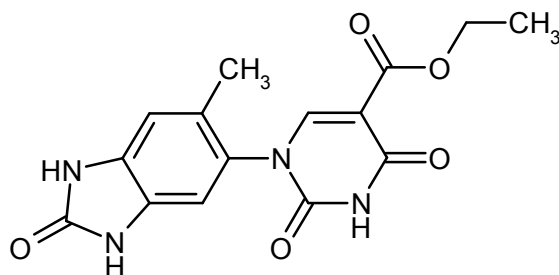
El compuesto objetivo se preparó de forma análoga al Ejemplo 25A usando 1,00 g (6,71 mmol) de 5-amino-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona y 1,74 g (6,71 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo. Esto proporcionó 1,60 g (75 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,46$ min; EM (ESIpos): $m/z = 317$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,07 - 7,10 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,84 - 10,90 (m, 2H), 11,61 (s, 1H).

Ejemplo 27A

1-(6-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



10

Se calentaron a reflujo 1,59 g (6,13 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo (para la preparación véase: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) y 1,00 g (6,13 mmol) de 5-amino-6-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona en 46 ml de etanol durante 2 h. A continuación, se añadieron a TA 0,69 g (6,13 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y a reflujo durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se acifó con ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó una vez con agua y acetato de etilo y después se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 1,46 g (72 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

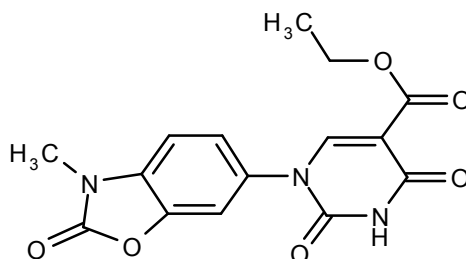
15

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,52$ min; EM (ESIpos): $m/z = 331$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 28A

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



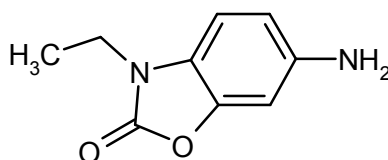
Se cargaron inicialmente 40,0 g (243,7 mmol) de 6-amino-3-etil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona en 2,5 l de etanol y se añadieron 63,2 g (243,7 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo (para la preparación véase: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8). Después de pocos minutos se formó una suspensión densa. La mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar ligeramente (aproximadamente 60 °C), se añadieron 27,3 g (243,7 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a la temperatura de reflujo durante 4,5 h. Para el procesamiento, la suspensión de reacción se enfrió ligeramente (aproximadamente 60 °C), después se agitó en aproximadamente 10 litros de ácido clorhídrico 1 N frío. El sólido se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó en una cabina de secado al vacío a 70 °C durante toda la noche. Esto proporcionó 64,0 g (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,59$ min; EM (ESIpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

Ejemplo 29A

6-Amino-3-etil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona



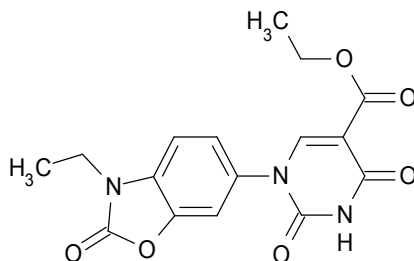
Se cargaron inicialmente 1,00 g (4,80 mmol) de 3-etil-6-nitro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (para la preparación véase: el documento WO 2007/120339 A1, 37-38] en 32,5 ml de etanol, después se añadieron 51 mg (0,05 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal durante toda la noche. A continuación, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en 50,0 ml de una mezcla de etanol/THF (1:1), se añadieron 50 mg (0,05 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó adicionalmente a presión de hidrógeno normal durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró de nuevo a través de tierra de diatomeas, la torta del filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a extracción con agitación en etanol y el sólido se separó por filtración y se lavó con etanol. Después de secar a alto vacío, esto proporcionó 747 mg del compuesto objetivo (83 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,29$ min; EM (ESIpos): $m/z = 179$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 3,74 (c, 2H), 4,99 - 5,05 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,94 (d, 1H).

Ejemplo 30A

1-(3-Etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Se cargaron inicialmente 746 mg (4,19 mmol) de 6-amino-3-etil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona del Ejemplo 29A y 1,09 g (4,19 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo en 32 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 470 mg (4,19 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó posteriormente a TA durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua a TA y se acidificó con ácido

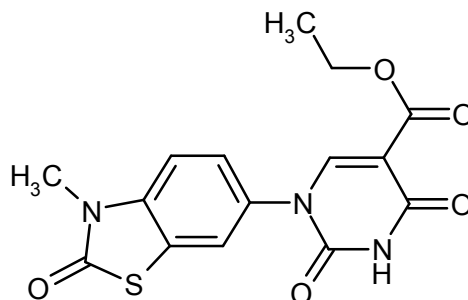
clorhídrico 1 M. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo/MTBE (1:1) y se secó a 50 °C a presión reducida durante toda la noche. Esto proporcionó 951 mg (66 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,71$ min; EM (ESIpos): $m/z = 346$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 4,17 (c, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 31A

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



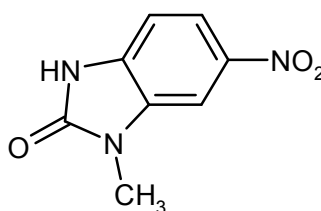
- 10 Se cargaron inicialmente 450 mg (2,50 mmol) de 6-amino-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069-1076 Ejemplo 8b) y 647 mg (2,50 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo en 19 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 280 mg (2,50 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante toda la noche. Para el
15 procesamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y el sólido formado se separó por filtración. El sólido se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida a 50 °C durante toda la noche. Esto proporcionó 736 mg (85 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,70$ min; EM (ESIpos): $m/z = 348$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,83 - 7,86 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

20 Ejemplo 32A

1-Metil-6-nitro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona



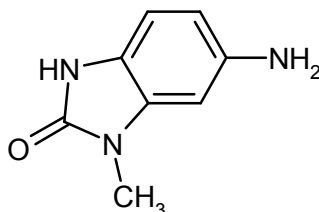
- 25 Se cargaron inicialmente 500 mg (2,99 mmol) de N²-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina [síntesis descrita en el documento WO 2008/128009, página 49] en DMF (9 ml), después se añadieron 4,17 ml (0,73 mmol) de trietilamina y 2,42 g (15,0 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 50 °C a presión reducida durante toda la noche. Esto proporcionó 482 mg (91 % de pureza, 76 % del valor teórico) del compuesto objetivo. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,71$ min; EM (ESIpos): $m/z = 194$ (M+H)⁺.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,37 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,97 - 8,01 (m, 1H), 8,02 - 8,03 (m, 1H), 11,64 (s, 1H).

Ejemplo 33A

6-Amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona



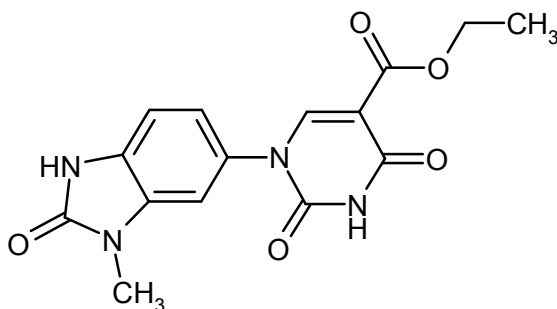
Se cargaron inicialmente 480 mg (2,49 mmol) del compuesto de nitro del Ejemplo 32A en 31 ml de etanol, después se añadieron 132 mg (0,12 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con metanol y el filtrado se concentró. Esto proporcionó 418 mg (90 % de pureza, 93 % del valor teórico) del compuesto objetivo. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,27$ min; EM (ESIpos): $m/z = 164$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,16 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,23 (dd, 1H), 6,28 - 6,31 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 10,28 (s, 1H).

Ejemplo 34A

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo

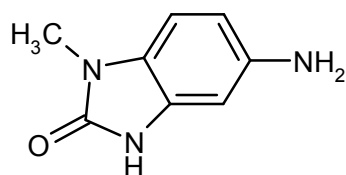


Se cargaron inicialmente 410 mg (2,51 mmol) de 6-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona del Ejemplo 33^a y 651 mg (2,51 mmol) de (2E)-3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo (para la preparación véase: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-1388) en 19 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, se añadieron 282 mg (2,51 mmol) de terc-butóxido de potasio a TA y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 Noel sólido formado se separó por filtración con succión, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 251 mg (73 % de pureza, 22 % del valor teórico) del compuesto objetivo, que se convirtió sin purificación adicional. El filtrado remanente se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a extracción con agitación en una mezcla de acetato de etilo/MTBE y el sólido se separó por filtración y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 443 mg (53 % del valor teórico) adicionales del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,51$ min; EM (ESIpos): $m/z = 331$ (M+H)⁺.

Ejemplo 35A

5-Amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

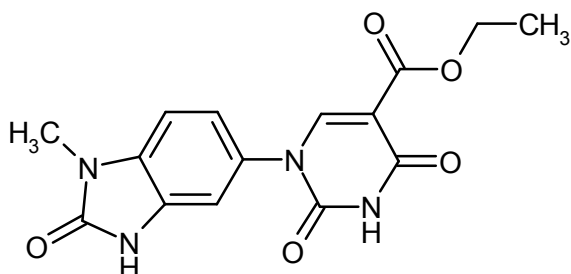


- 5 Se cargaron inicialmente 29,5 g (150 mmol) de 1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona [síntesis descrita en el documento US 6.114.532] en 630 ml de metanol y 315 ml de THF, se añadieron 1,62 g de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal a TA. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con dietiléter, se separó por filtración con succión y se secó. Esto proporcionó 24,5 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,16$ min; EM (ESIpos): $m/z = 164$ (M+H)⁺.

Ejemplo 36A

- 10 1-(1-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



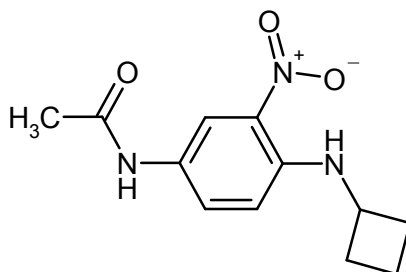
- 15 Se calentaron a reflujo 5,00 g (29,3 mmol) de 5-amino-1-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona del Ejemplo 35A y 7,60 g (29,3 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoyl]acrilato de etilo en 250 ml de etanol durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 3,29 g (29,3 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h adicionales. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se acidificó a TA con ácido clorhídrico 4 M y se diluyó con agua. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida y la suspensión remanente se filtró. El residuo del filtro se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida a 30 °C. Esto proporcionó 7,56 g (78 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,52$ min; EM (ESIpos): $m/z = 331$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,16 (c, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 3H), 8,23 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).

Ejemplo 37A

N-[4-(ciclobutilamino)-3-nitrofenil]acetamida



- 25 Se cargaron inicialmente 1,00 g (5,04 mmol) de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (para la preparación véase: el documento WO2005/72741, página 26, Ejemplo 117A) y 0,86 ml (10,09 mmol) de ciclobutilamina en 40 ml de etanol, después se añadieron 1,40 ml (10,09 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó en un microondas a 140

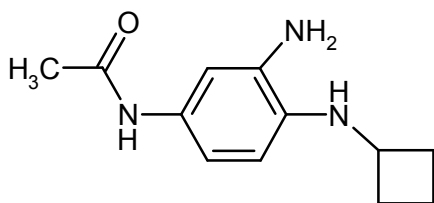
°C durante 1,5 h. Para el procesamiento, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con MTBE y el sólido formado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 185 mg (69 % de pureza, 10 % del valor teórico) del compuesto objetivo. El filtrado remanente se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó una vez con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Después de secar a alto vacío, esto proporcionó 1,01 g (78 % del valor teórico) adicionales del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,31$ min; EM (ESIpos): $m/z = 250$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,93 - 2,04 (m, 5H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 4,12 (sxt, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,97 (s, 1H).

10 Ejemplo 38A

N-[3-Amino-4-(ciclobutilamino)fenil]acetamida



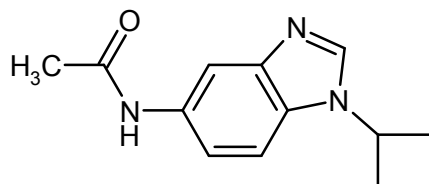
Se cargaron inicialmente 1,02 g (4,07 mmol) de N-[4-(ciclobutilamino)-3-nitrofenil]acetamida del Ejemplo 37A en 96 ml de acetato de etilo, después se añadieron 216 mg (0,20 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con metanol y el filtrado se concentró. Esto proporcionó 870 mg (90 % de pureza, 87 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min; EM (ESIpos): $m/z = 220$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,64 - 1,87 (m, 4H), 1,93 (s, 3H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 3,76 (sxt, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

20 Ejemplo 39A

N-(1-Ciclobutil-1H-benzimidazol-5-il)acetamida



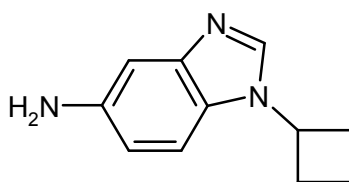
Se cargaron inicialmente 870 mg (3,96 mmol) de N-[3-amino-4-(ciclobutilamino)fenil]acetamida del Ejemplo 38A en 25 ml de (dietoximetoxi)etano, después se añadieron gota a gota 0,43 ml (5,17 mmol) de ácido clorhídrico conc. y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con acetato de etilo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 930 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,43$ min; EM (ESIpos): $m/z = 230$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,89 - 2,00 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,57 - 2,64 (m, 4H), 5,15 (quin, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,66 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

30 Ejemplo 40A

1-Ciclobutil-1H-benzimidazol-5-amina



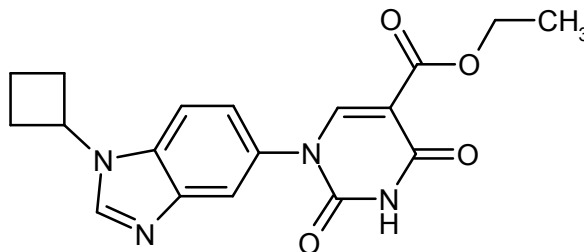
5 Se cargaron inicialmente 920 mg (4,01 mmol) de N-(1-ciclobutil-1H-benzimidazol-5-il)acetamida del Ejemplo 39A en 20 ml de una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 1 M y etanol, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró, se recogió en acetato de etilo, se lavó una vez con solución de hidróxido de sodio 1 N y solución saturada de cloruro de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Esto proporcionó 593 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 189$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,80 - 1,92 (m, 2H), 2,43 - 2,48 (m, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 4,66 - 4,76 (m, 2H), 4,82 (quin, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).

10 Ejemplo 41A

1-(1-Ciclobutil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



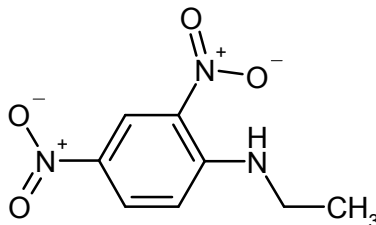
15 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 27A, con un tiempo de reacción de 3 h a reflujo. Partiendo de 590 mg (3,15 mmol) de 1-ciclobutil-1H-benzimidazol-5-amina del Ejemplo 40A y 817 mg (3,15 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 832 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,62$ min; EM (ESIpos): $m/z = 355$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 (t, 3H), 1,86 - 1,97 (m, 2H), 2,55 - 2,58 (m, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,40-3,48 (m, 1H), 4,06 (c, 2H), 5,01 (quin, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 42A

N-Etil-2,4-dinitroanilina



25 Se cargaron inicialmente 2,00 g (9,87 mmol) de 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno en 20 ml de THF, después, a 0 °C, se añadieron gota a gota 5,92 ml (11,84 mmol) de una solución 2 M de etilamina en THF y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. A continuación, a 0 °C, se añadieron otros 9,86 ml (19,73 mmol) de una solución 2 M de etilamina en THF y la reacción se agitó a TA durante 5 h adicionales. A continuación, a 0 °C, se añadieron 4,93 ml (9,86 mmol) adicionales de una solución 2 M de etilamina en THF y se continuó con la agitación durante toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con solución saturada de bicarbonato de sodio y se

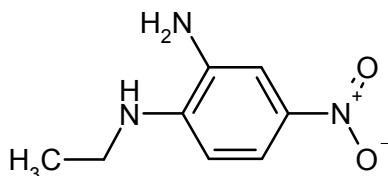
extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se sometió a extracción con agitación en MTBE y el sólido precipitado se separó por filtración con succión. El filtrado se concentró, obteniéndose un rendimiento total de 2,29 g (100 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; EM (ESIpos): $m/z = 212$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,49 - 3,58 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,81 - 8,89 (m, 2H).

Ejemplo 43A

N¹-Etil-4-nitrobencono-1,2-diamina



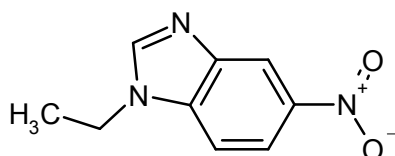
10 Se cargaron inicialmente 1,20 g (5,68 mmol) de N-etil-2,4-dinitroanilina del Ejemplo 42A en 3 ml de acetonitrilo en atmósfera de argón y se añadieron 64 mg (0,06 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y 3,40 ml (24,38 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfrió a -15 °C y se añadió una solución de 1,03 ml (27,44 mmol) de ácido fórmico en 3 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h y a 60 °C durante 2 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción a TA se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo/metanol (1:1) y el filtrado se concentró. El residuo se mezcló con agua y el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 546 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,79$ min; EM (ESIpos): $m/z = 182$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 5,09 - 5,20 (m, 2H), 5,87 (t, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H).

Ejemplo 44A

1-Etil-5-nitro-1H-benzimidazol



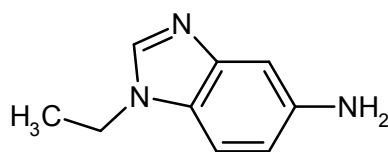
25 Se cargaron inicialmente 540 mg (2,98 mmol) de N¹-etil-4-nitrobencono-1,2-diamina del Ejemplo 43A en 19 ml de (dietoximetoxi)etano, después se añadieron gota a gota 0,32 ml (3,89 mmol) de ácido clorhídrico conc. y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a extracción con agitación en MTBE, se separó por filtración, se lavó con MTBE y se secó. Esto proporcionó 486 mg (54 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,65$ min; EM (ESIpos): $m/z = 192$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,46 (t, 3H), 4,42 (c, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,83 - 8,90 (m, 1H).

Ejemplo 45A

1-Etil-1H-benzimidazol-5-amina



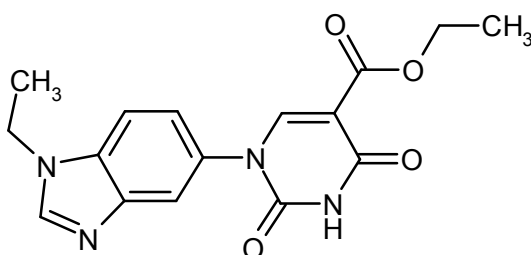
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 33A, y la reacción tuvo lugar durante toda la noche. Partiendo de 485 mg (2,53 mmol) de 1-etil-5-nitro-1H-benzimidazol del Ejemplo 44A, se obtuvieron 417 mg (101 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,23$ min; EM (ESIpos): $m/z = 162$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,47 (t, 3H), 4,36 (c, 2H), 6,85 - 6,96 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 46A

1-(1-Etil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



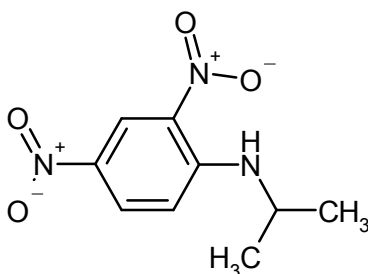
- 10 Se cargaron inicialmente 659 mg (2,54 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 410 mg (2,54 mmol) de 1-etil-1H-benzimidazol-5-amina del Ejemplo 45A en 19 ml de etanol y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 285 mg (2,54 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con diclorometano/metanol y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se agitó en MTBE/acetato de etilo, y el sólido se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 491 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,60$ min; EM (ESIpos): $m/z = 329$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 - 1,23 (m, 3H), 1,42 (t, 3H), 4,08 - 4,16 (m, 2H), 4,28 - 4,36 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 47A

N-Isopropil-2,4-dinitroanilina



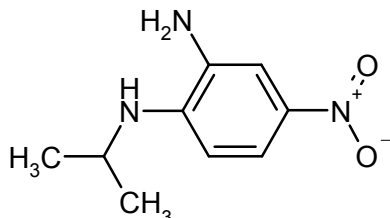
- 25 Se cargaron inicialmente 1,00 g (4,93 mmol) de 1-cloro-2,4-dinitrobenzocloro en 10 ml de THF, después se añadieron gota a gota 0,84 ml (9,87 mmol) de isopropilamina y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Para el procesamiento, la mezcla se mezcló con solución saturada de bicarbonato de sodio y se lavó tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó 1,13 g (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,30$ min; EM (ESIpos): $m/z = 226$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (d, 6H), 4,02 - 4,15 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,86 (d, 1H).

Ejemplo 48A

5 N¹-Isopropil-4-nitrobencono-1,2-diamina



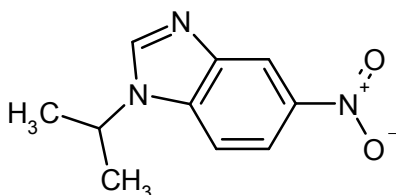
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 43A, con un tiempo de reacción de 7 h. Partiendo de 1,13 g (5,01 mmol) de N-isopropil-2,4-dinitroanilina del Ejemplo 47A, se obtuvieron 708 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 196$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (d, 6H), 3,69 - 3,81 (m, 1H), 5,11 - 5,24 (m, 2H), 5,62 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H).

Ejemplo 49A

1-Isopropil-5-nitro-1H-benzimidazol



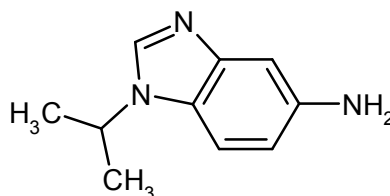
15 La preparación del compuesto objetivo fue análoga al Ejemplo 39A, usando 700 mg (3,58 mmol) de N¹-isopropil-4-nitrobencono-1,2-diamina del Ejemplo 48A y 23 ml (137,49 mmol) de (dióximetoxi)etano. Para el procesamiento, la mezcla se concentró y el residuo se agitó con MTBE, se separó por filtración y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 760 mg del compuesto del título. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

20 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,98$ min; EM (ESIpos): $m/z = 206$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,58 (d, 6H), 4,88 - 4,99 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,94 - 9,01 (m, 1H).

Ejemplo 50A

1-Isopropil-1H-benzimidazol-5-amina



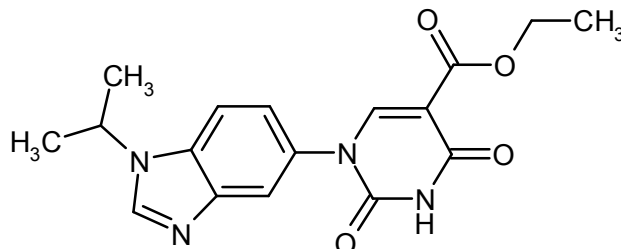
25 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 33A, con un tiempo de reacción de 16 h. Partiendo de 750 mg (3,65 mmol) de N-isopropil-5-dinitro-1H-benzimidazol del Ejemplo 49A, se obtuvieron 612 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,23$ min; EM (ESIpos): $m/z = 176$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,56 (s, 6H), 3,34 (s, oculto por la señal de agua), 4,77 – 4,90 (m, 1H), 6,87 – 6,95 (m, 2H) 7,67 (d, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 51A

- 5 1-(1-Isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



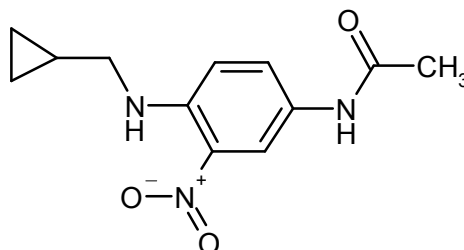
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 27A. Partiendo de 612 mg (3,49 mmol) de 1-isopropil-1H-benzimidazol-5-amina del Ejemplo 50A y 905 mg (3,49 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 684 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,56$ min; EM (ESIpos): $m/z = 343$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 4,15 (c, 2H), 4,81 (spt, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,66 (s ancho, 1H).

Ejemplo 52A

N-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-3-nitrofenil}acetamida



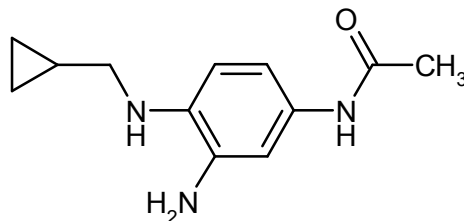
- 15 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 37A. Partiendo de 1,00 g (5,04 mmol) de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida y 1,04 ml (10,09 mmol) de ciclopropilmetilamina, se obtuvieron 1,34 g del compuesto del título. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,10$ min; EM (ESIpos): $m/z = 250$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,27 - 0,33 (m, 2H), 0,49 - 0,55 (m, 2H), 1,10 - 1,22 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,96 (s, 1H).

Ejemplo 53A

N-{3-Amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}acetamida



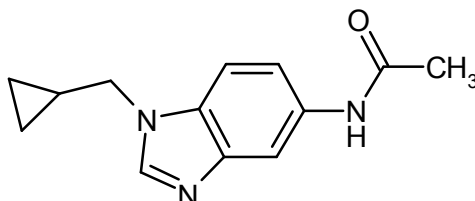
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 38A. Partiendo de 1,10 g (4,41 mmol) de N-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-nitrofenil}acetamida del Ejemplo 52A, se obtuvieron 952 mg (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 220$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,17 - 0,23 (m, 2H), 0,42 - 0,52 (m, 2H), 1,01 - 1,13 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 4,22 (t, 1H), 4,50 - 4,65 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 9,36 (s, 1H).

Ejemplo 54A

N-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]acetamida



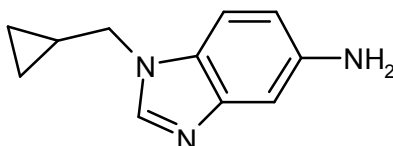
- 10 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 39A. Partiendo de 951 mg (4,33 mmol) de N-{3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}acetamida del Ejemplo 53A y 28 ml (166,29 mmol) de (dietoximetoxi)etano, se obtuvieron 929 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,39$ min; EM (ESIpos): $m/z = 230$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,47 - 0,53 (m, 2H), 0,58 - 0,64 (m, 2H), 1,32 - 1,43 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 4,25 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Ejemplo 55A

1-(Ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina



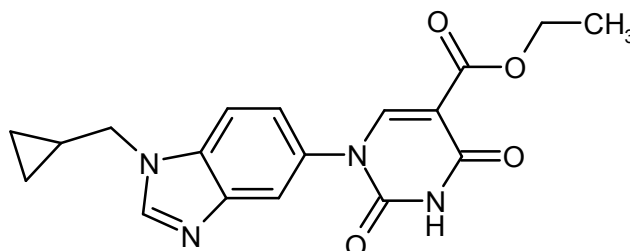
- 20 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 40A. Partiendo de 828 mg (3,61 mmol) de N-[1-(ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]acetamida del Ejemplo 54A, se obtuvieron 482 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 188$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,34 - 0,40 (m, 2H), 0,48 - 0,55 (m, 2H), 1,19 - 1,30 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 4,71 (s ancho, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Ejemplo 56A

1-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



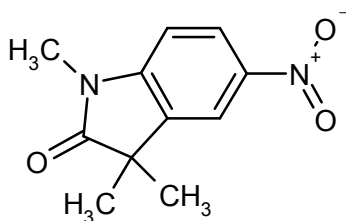
La preparación del compuesto objetivo fue análoga al Ejemplo 31A, con un tiempo de reacción de 5 h usando 547 mg (2,92 mmol) de 1-(ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina del Ejemplo 55A y 757 mg (2,92 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se sometió a extracción con agitación en acetato de etilo/metanol y el sólido se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 1,02 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,61$ min; EM (ESIpos): $m/z = 355$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,41 - 0,46 (m, 2H), 0,51 - 0,58 (m, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,25 - 1,37 (m, 1H), 4,06 (c, 2H), 4,15 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

Ejemplo 57A

10 1,3,3-Trimetil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



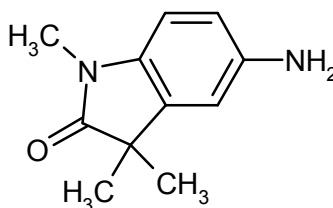
Se cargaron inicialmente 2,44 g (13,96 mmol) de 1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona [para la preparación véase: Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, 24, p. 8317-8325] en 12 ml de ácido acético, después se añadieron gota a gota 0,96 ml (13,96 mmol) de ácido nítrico (65 %) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 semanas. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 2,32 g (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,35 (s, 6H), 3,22 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

20 Ejemplo 58A

5-Amino-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



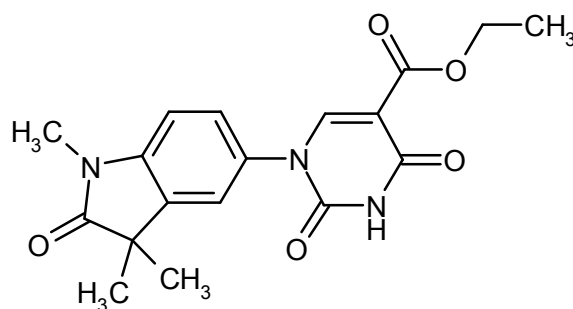
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 33A, con un tiempo de reacción de 2 días. Partiendo de 2,32 g (10,56 mmol) de 1,3,3-trimetil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona del Ejemplo 57A, se obtuvieron 1,95 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,76$ min; EM (ESIpos): $m/z = 191$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 4,70 - 4,80 (m, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,67 (d, 1H).

Ejemplo 59A

30 2,4-Dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



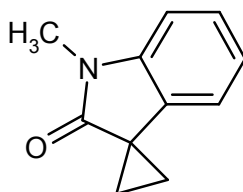
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 31A. Partiendo de 1,95 g (10,26 mmol) de 5-amino-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona del Ejemplo 58A y 2,66 g (10,26 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 2,84 g (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,62$ min; EM (ESIpos): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,65 - 11,71 (m, 1H).

Ejemplo 60A

1'-Metilespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona



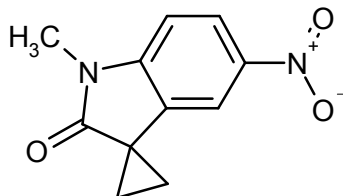
10 Se cargaron inicialmente 5,43 g (135,89 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 40 ml de DMF, después, a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 5,00 g (33,97 mmol) de 1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en 40 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. A continuación, se añadieron gota a gota 8,81 ml (101,91 mmol) de dibromoetano y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de
15 reacción se mezcló con agua y se lavó tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó 3,78 g (64 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,76$ min; EM (ESIpos): $m/z = 174$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,48 - 1,53 (m, 2H), 1,57 - 1,61 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H).

Ejemplo 61A

1'-Metil-5'-nitrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Se cargaron inicialmente 3,77 g (21,79 mmol) de 1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona del Ejemplo 60A en 40 ml de ácido acético glacial, después se añadieron gota a gota 0,90 ml (21,79 mmol) de ácido nítrico conc. y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadieron gota a gota otros 0,45 ml (10,89 mmol) de ácido nítrico conc. y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h adicionales. Para el procesamiento, la mezcla se añadió a agua

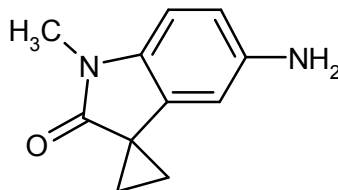
helada y el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a 30 °C a presión reducida. Esto proporcionó 4,01 g (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 7,21$ min; EM (ESIpos): $m/z = 219$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,54 - 1,72 (m, 2H), 1,80 - 1,99 (m, 2H), 3,3 (s, oculto parcialmente por la señal de agua), 7,17 - 7,38 (m, 1H), 7,91 - 8,09 (m, 1H), 8,14 - 8,31 (m, 1H).

Ejemplo 62A

5'-Amino-1'-metilspiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona



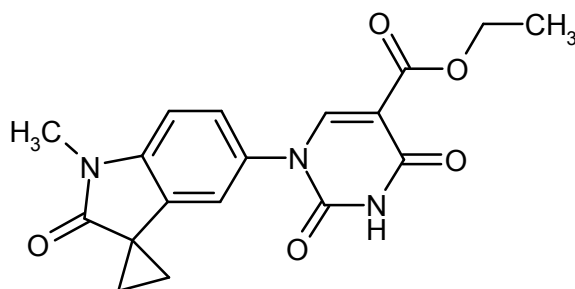
10 Se cargó inicialmente 1,00 g (4,58 mmol) de 1'-metil-5'-nitrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona del Ejemplo 61A en 11 ml de acetato de etilo, se añadieron 4,13 g (18,33 mmol) de cloruro de estaño (II) dihidratado y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción enfriada a TA se diluyó con acetato de etilo y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se ajustó a pH 10 con solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Esto proporcionó 375 mg (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 189$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 - 1,46 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 4,65 - 4,76 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H).

Ejemplo 63A

20 1-(1'-Metil-2'-oxo-1',2'-dihidrospiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



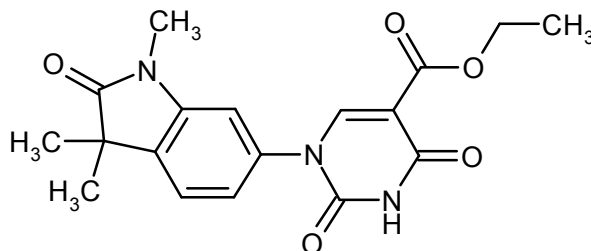
25 Se calentaron a reflujo 510 mg (1,97 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 370 mg (1,97 mmol) de 5'-amino-1'-metilspiro[ciclopropano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona del Ejemplo 62A en 10 ml de etanol durante 45 min. A continuación, a TA, se añadieron 221 mg (1,97 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h y a reflujo durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y después se secó a presión reducida a 30°C. Esto proporcionó 557 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,69$ min; EM (ESIpos): $m/z = 356$ (M+H)⁺.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,54 - 1,59 (m, 2H), 1,62 - 1,68 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ejemplo 64A

2,4-Dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



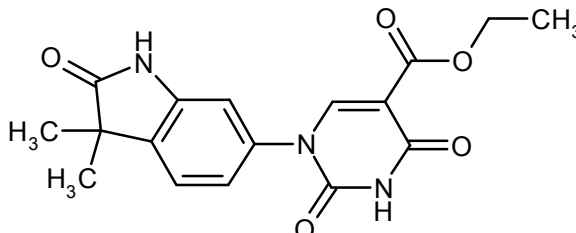
Se cargaron inicialmente 388 mg (1,49 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 285 mg (1,49 mmol) de 6-amino-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona [para la preparación véase: Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, (7), 1481-1491] en 10 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 167 mg (1,49 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y a reflujo durante 15 min. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a extracción con agitación en MTBE/acetato de etilo, se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó a 50 °C a presión reducida. El sólido que precipitó en el filtrado se separó por filtración con succión y se secó a presión reducida. Esto proporcionó un total de 388 mg (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,75$ min; EM (ESIpos): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,14 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 11,73 (s, 3H).

Ejemplo 65A

1-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



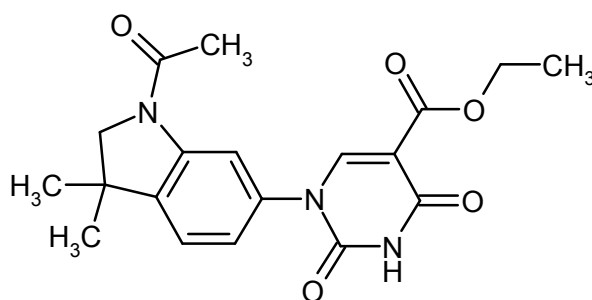
Se cargaron inicialmente 570 mg (2,20 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 388 mg (2,20 mmol) de 6-amino-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona [para la preparación véase: el documento US 2006/258689, página 35] en 14 ml de etanol y se calentaron a reflujo durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 247 mg (2,20 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y a 60 °C durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a extracción con agitación en MTBE/acetato de etilo y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 630 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,65$ min; EM (ESIpos): $m/z = 344$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,28 (s, 6H), 4,16 (c, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 66A

1-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



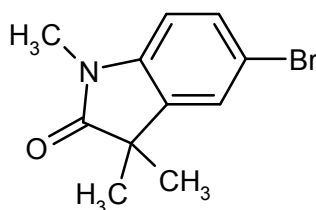
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 31A. Partiendo de 0,81 g (3,96 mmol) de 1-(6-amino-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etanona [síntesis descrita en el documento WO 2006/12374 A1, 2006] y 1,06 g (3,96 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 626 mg (40 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,84$ min; EM (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,16 (c, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 11,64 (s ancho, 1H).

Ejemplo 67A

10 5-Bromo-1,3,3-trimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



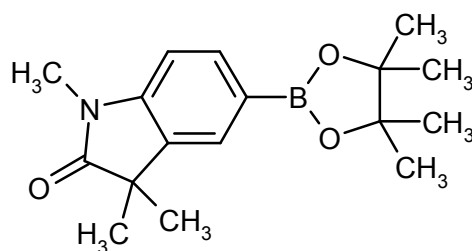
En atmósfera de argón, se suspendieron 2,64 g (66 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 25 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 4,00 g (18,86 mmol) de 5-bromo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en 25 ml de DMF y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadieron lentamente gota a gota 4,11 ml (66 mmol) de yoduro de metilo a la misma, después la mezcla de reacción se calentó a TA y se continuó con la agitación a esta temperatura durante toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla se vertió en 200 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en 200 ml de acetonitrilo y el aceite mineral se extrajo con n-pentano. La fase de acetonitrilo retirada se concentró en un evaporador rotatorio y el sólido parduzco remanente se secó a AV. Esto proporcionó 4,45 g (84 % del valor teórico) del compuesto del título con una pureza del 91 %.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 254, 256$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H).

25 Ejemplo 68A

1,3,3-Trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



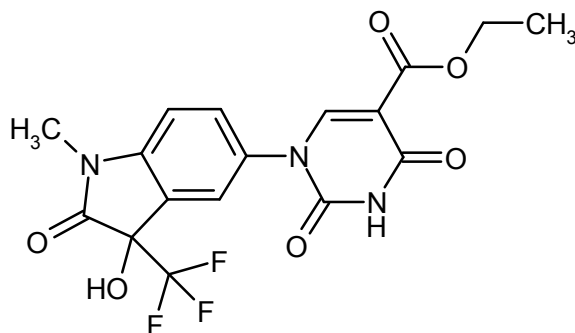
Una solución de 3,45 g (aprox. 12,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A, 4,71 g (18,5 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (bispinacolatodiboro) y 2,18 g (22,2 mmol) de acetato de potasio en 60 ml de dioxano se desgasificó y se dispuso en atmósfera de argón. Se añadió 1,0 g (1,23 mmol) de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)-diclorometano y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se filtró a través de celito, el celito se lavó con acetato de etilo y el filtrado total se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se adsorbió sobre tierra de diatomeas en diclorometano y se aplicó a un cartucho de gel de sílice Biotage. El cartucho se eluyó con ciclohexano/acetato de etilo. Las fracciones que contenían producto se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con 20 ml de dietiléter. El sólido se separó por filtración, se lavó con un poco de dietiléter y se secó a AV. Esto proporcionó 1,82 g del compuesto del título. Mediante concentración del licor madre, agitando el residuo en pentano y separando el sólido por filtración, se pudieron obtener 1,13 g adicionales de producto. Rendimiento general: 79 % del valor teórico.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 302$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,27 (s, 6H), 1,29 (s, 12H), 3,14 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,62 (d ancho, 1H).

Ejemplo 69A

1-[3-Hidroxi-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



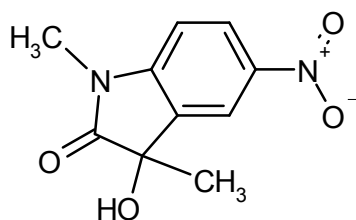
Se calentaron a reflujo 1,00 g (4,06 mmol) de 5-amino-3-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona del Ejemplo 20A y 1,05 g (4,06 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo en 100 ml de etanol durante 1 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 0,46 mg (4,06 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a TA durante toda la noche y a reflujo durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, se diluyó con agua y se concentró parcialmente. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 40 °C a presión reducida durante toda la noche. Esto proporcionó 1,47 g (88 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,72$ min; EM (ESlpos): $m/z = 414$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ejemplo 70A

3-Hidroxi-1,3-dimetil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (racemato)



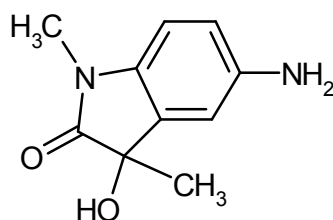
- 5 En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 8,70 g (42,20 mmol) de 1-metil-5-nitro-1H-indol-2,3-diona [para la preparación véase: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(18), páginas 6434-6443] en 200 ml, después, a 0 °C, se añadieron gota a gota 33 ml (46,42 mmol) de una solución 1,4 M de bromuro de magnesio en tolueno/THF dentro de un intervalo de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua fría y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 1,41 g (12 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,63$ min; EM (ESIpos): $m/z = 223$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,46 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,22 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H).

Ejemplo 71A

5-Amino-3-hidroxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (racemato)



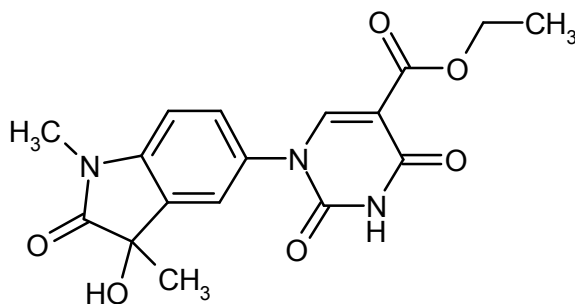
- 15 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 33A, con un tiempo de reacción de 4 h. Partiendo de 1,40 g (6,30 mmol) de 3-hidroxi-1,3-dimetil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona del Ejemplo 70A, después de una purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 24) se obtuvieron 1,15 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,48$ min; EM (ESIpos): $m/z = 193$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,39 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H).

Ejemplo 72A

1-(3-Hidroxi-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



- 25 Se cargaron inicialmente 674 mg (2,60 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 500 mg (2,60

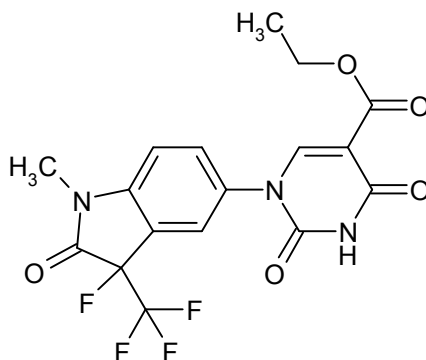
5 mmol) de 5-amino-3-hidroxi-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona del Ejemplo 71A en 15 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. A continuación, a TA, se añadieron 292 mg (2,60 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se acidificó a TA con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó en MTBE/acetato de etilo y el sólido formado se separó por filtración y después se secó a 30 °C a presión reducida. El sólido que precipitó en el filtrado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida. Esto proporcionó un total de 218 mg (22 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,53$ min; EM (ESIpos): $m/z = 360$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 11,67 (s, 1H).

Ejemplo 73A

1-[3-Fluoro-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



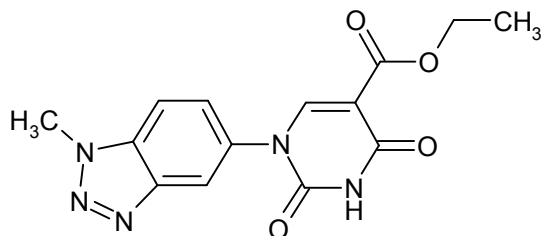
15 En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 200 mg (0,48 mmol) de 1-[3-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 69^a a -78 °C en 4,74 ml de diclorometano. A continuación, se añadieron gota a gota 128 μ l (0,97 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre y la mezcla se llevó a TA y se agitó adicionalmente durante toda la noche. A continuación, se añadió de nuevo trifluoruro de dietilaminoazufre (0,5 eq.) a -78 °C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Esto proporcionó 191 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 416$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,26 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,72 (s, 1H).

Ejemplo 74A

1-(1-Metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



30 Se calentaron a reflujo 717 mg (2,77 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 410 mg (2,77 mmol) de 1-metil-1H-benzotriazol-5-amina [para la preparación véase: el documento WO 2005/092899, Ej. 142; Preparación 265] en 21 ml de etanol durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 311 mg (2,77 mmol) de terc-

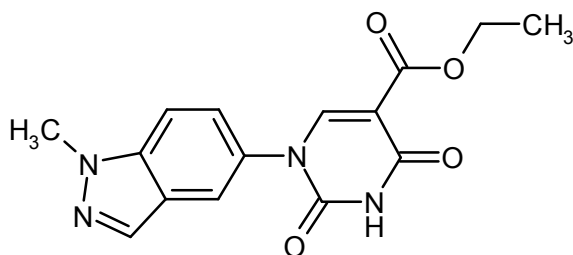
butóxido de potasio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 659 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,59$ min; EM (ESIpos): $m/z = 316$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,36 (s, 3H), 7,68 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,25 - 8,29 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ejemplo 75A

1-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



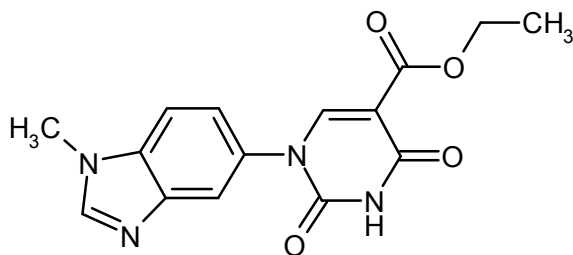
10 Se calentaron a reflujo 1,76 g (6,79 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 1,00 g (6,79 mmol) de 1-metil-1H-indazol-5-amina en 51 ml de etanol durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 762 mg (6,79 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo/MTBE (1:1) y se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 1,97 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,62$ min; EM (ESIpos): $m/z = 315$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

20 Ejemplo 76A

1-(1-Metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



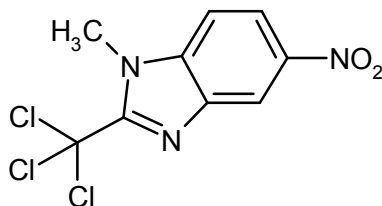
25 Se calentaron a reflujo 1,76 g (6,79 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 1,00 g (6,79 mmol) de 1-metil-1H-benzimidazol-5-amina [para la preparación véase: el documento US 2008/0090856, Ej. B23] en 51 ml de etanol durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 0,76 g (6,79 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h adicionales. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se concentró, se añadió diclorometano/metanol (1:1) y el sólido formado se separó por filtración. El filtrado se concentró, se añadió MTBE/acetato de etilo (1:1) y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y después se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 1,55 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,00$ min; EM (ESIpos): $m/z = 315$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 8,03 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,24 (s ancho, 1H), 11,73 (s, 1H).

Ejemplo 77A

1-Metil-5-nitro-2-(triclorometil)-1H-benzimidazol



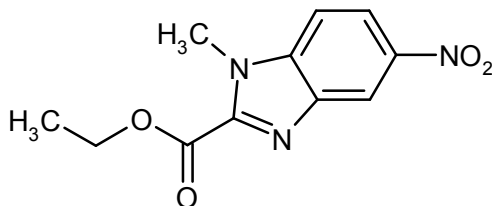
5 A una suspensión, enfriada a 0 °C, de 1,50 g (8,97 mmol) de N¹-metil-4-nitrobenzeno-1,2-diamina en 40,0 ml de ácido acético glacial se añadieron gota a gota 1,22 ml (9,87 mmol) de 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Para el procesamiento, la mezcla se añadió a agua y el sólido se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a alto vacío a 50°C. Esto proporcionó 2,50 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z = 296 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,20 (s, 3H), 8,00 (d, 3H), 8,35 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H).

Ejemplo 78A

1-Metil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo



15 Se cargaron inicialmente 2,50 g (8,48 mmol) de 1-metil-5-nitro-2-(triclorometil)-1H-benzimidazol del Ejemplo 77A en 24,0 ml de etanol, después se añadieron 4,75 g (27,98 mmol) de nitrato de plata (I) y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla se concentró y el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 1 M y acetato de etilo. A continuación, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se agitó con MTBE y el sólido formado se separó por filtración y se lavó con MTBE. El sólido se secó a alto vacío. Esto proporcionó 0,32 g (15 % del valor teórico) del compuesto del título.

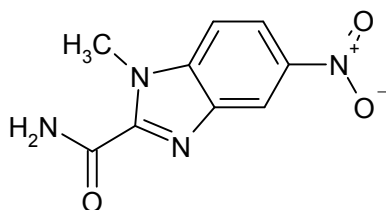
20

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 0,86 min; EM (ESIpos): m/z = 250 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,44 (c, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 8,69 - 8,74 (m, 1H).

Ejemplo 79A

25 1-Metil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxamida



Se cargaron inicialmente 745 mg (2,99 mmol) de 1-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxilato de etilo del Ejemplo 78A en 10,0 ml de THF, después se añadieron 27,4 ml (54,90 mmol) de solución acuosa de amoníaco al 25 % y la

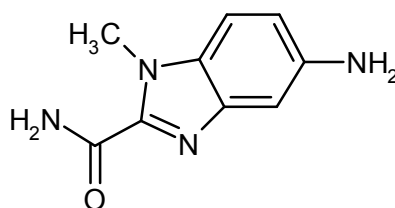
mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 50 °C. Esto proporcionó 512 mg (88 % de pureza, 68 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,64$ min; EM (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,18 (s, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 80A

5-Amino-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida



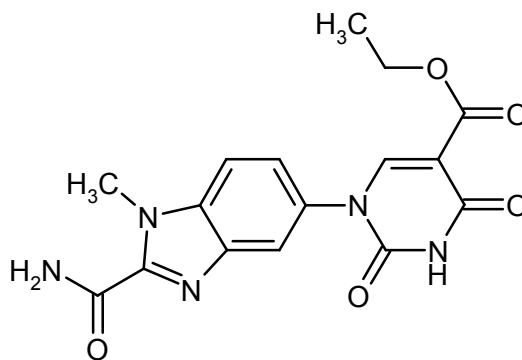
- 10 Se cargaron inicialmente 512 mg (2,33 mmol) del compuesto de nitro del Ejemplo 79A en 16 ml de etanol, después se añadieron 74 mg (0,07 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrogenó a presión de hidrógeno normal durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con etanol y el filtrado se concentró. Esto proporcionó 440 mg (90 % de pureza, 90 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,19$ min; EM (ESIpos): $m/z = 191$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,02 (s, 3H), 4,88 - 4,96 (m, 2H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 6,77 - 6,81 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,64 (s ancho, 1H), 8,06 (s ancho, 1H).

Ejemplo 81A

- 20 1-(2-Carbamoil-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



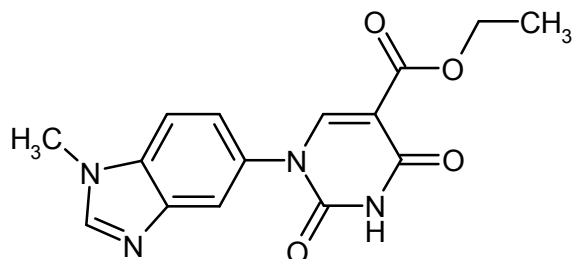
- 25 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 31A. Partiendo de 440 mg (2,31 mmol) de 5-amino-1-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida del Ejemplo 80A y 600 mg (2,31 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 158 mg (87 % de pureza, 17 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,55$ min; EM (ESIpos): $m/z = 358$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,13 - 4,21 (m, 5H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,89 - 7,93 (m, 2H), 8,31 - 8,37 (m, 2H), 11,69 (s, 1H).

Ejemplo 82A

1-(1-Metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



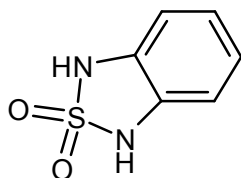
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 31A. Partiendo de 1,00 g (6,79 mmol) de 1-metil-1H-benzimidazol-6-amina y 1,76 g (6,79 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 1,03 g (48 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,36$ min; EM (ESIpos): $m/z = 315$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,90 - 7,96 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,29 - 9,37 (m, 1H), 11,80 (s, 1H).

Ejemplo 83A

10 2,2-Dióxido de 1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol



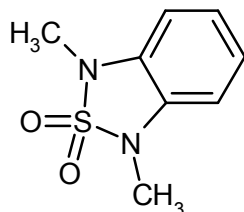
Se cargaron inicialmente 1,00 g (9,25 mmol) de 1,2-fenilendiamina y 2,67 g (27,74 mmol) de sulfamida en 14 ml de piridina y la mezcla se agitó a 130 °C durante toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se separó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo; gradiente: 7:1, 5:1). Esto proporcionó 659 mg (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,51$ min; EM (ESIpos): $m/z = 171$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6,76 - 6,83 (m, 2H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 10,95 (s ancho, 2H).

Ejemplo 84A

20 2,2-Dióxido de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol



En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 1,54 g (38,45 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) en 41 ml de DMF, después, a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de 2,62 g (15,38 mmol) de 2,2-dióxido de 1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol del Ejemplo 83A en 5 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadieron gota a gota 2,39 ml (38,45 mmol) de yodometano y la mezcla de reacción se llevó a TA y se agitó durante 1 h. Para el procesamiento, se añadió agua (200 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a extracción con

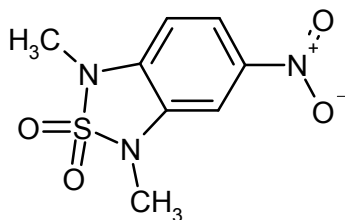
agitación en MTBE y el sólido se separó por filtración, se lavó con MTBE y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 1,89 g (62 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 199$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,23 (s, 6H), 6,98 – 7,05 (m, 4H).

5 Ejemplo 85A

2,2-Dióxido de 1,3-dimetil-5-nitro-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol



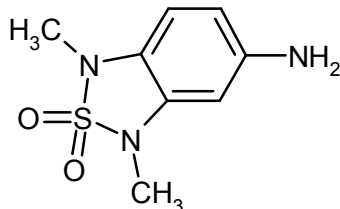
10 Se cargaron inicialmente 1,88 g (9,52 mmol) de 2,2-dióxido de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol del Ejemplo 84A en 8 ml de ácido acético, después se añadieron gota a gota 0,60 ml (9,52 mmol) de ácido nítrico conc. y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se añadió a agua helada y el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 2,17 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,81$ min; EM (ESIpos): $m/z = 244$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,37 – 3,42 (m, 6H), 7,23 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H).

15 Ejemplo 86A

2,2-Dióxido de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-amina



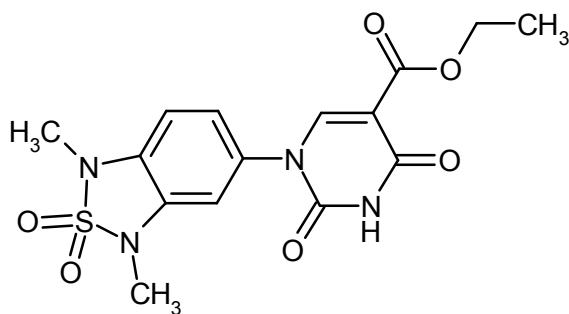
20 La preparación y purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 33A, con un tiempo de reacción de 16 h. Partiendo de 2,17 g (8,92 mmol) de 2,2-dióxido de 1,3-dimetil-5-nitro-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol del Ejemplo 85A, se obtuvieron 851 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,31$ min; EM (ESIpos): $m/z = 214$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,07 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,89 - 4,99 (m, 2H), 6,18 - 6,24 (m, 2H), 6,70 (d, 1H).

Ejemplo 87A

25 1-(1,3-Dimetil-2,2-dióxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



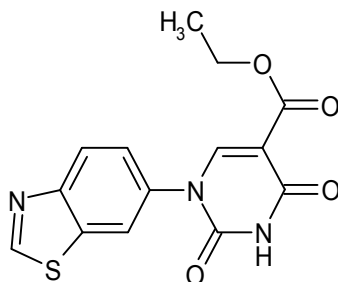
- 5 Se cargaron inicialmente 1,03 g (3,99 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoyl]acrilato de etilo y 851 mg (3,99 mmol) de 2,2-dióxido de 1,3-dimetil-1,3-dihidro-2,1,3-benzotriazol-5-amina del Ejemplo 86A en 30 ml de etanol y se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 448 mg (3,99 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla se agitó a TA durante 16 h y a reflujo durante 5 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo y después se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 1,36 g (84 % de pureza, 75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,74$ min; EM (ESIpos): $m/z = 381$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,24 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 11,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 88A

1-(1,3-Benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



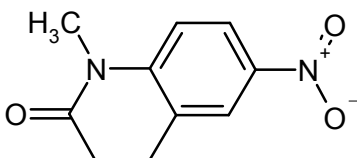
- 15 La preparación del compuesto objetivo fue análoga al Ejemplo 76A usando 1,00 g (6,65 mmol) de 1,3-benzotiazol-6-amina y 1,72 g (6,65 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoyl]acrilato de etilo. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y ácido clorhídrico 1 N y el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con acetato de etilo y se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 1,85 g (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,61$ min; EM (ESIpos): $m/z = 318$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,67 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

Ejemplo 89A

- 25 1-Metil-6-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



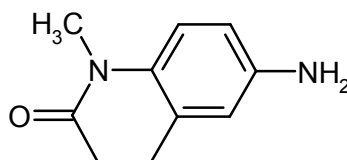
En atmósfera de argón, se cargó inicialmente 1,00 g (5,20 mmol) de 6-nitro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona [para la preparación véase: el documento WO 2006/71940, 416] en 148 ml de THF, después se añadieron 229 mg (5,72 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadieron gota a gota 0,36 ml (5,72 mmol) de yodometano y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se agitó con etanol y el sólido se separó por filtración, se lavó con etanol y se secó a alto vacío durante toda la noche. Esto proporcionó 535 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 207$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,60 - 2,66 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 8,12 - 8,20 (m, 2H).

Ejemplo 90A

6-Amino-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona



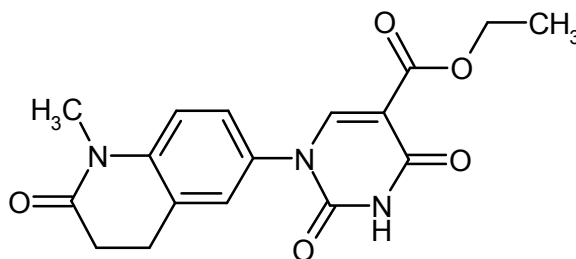
Se cargaron inicialmente 1,10 g (5,33 mmol) del compuesto de nitro del Ejemplo 89A en 36 ml de etanol, después se añadieron 170 mg (0,16 mmol) de paladio (10 % sobre carbono activado) y la mezcla se hidrógeno a presión de hidrógeno normal durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con etanol y el filtrado se concentró. Esto proporcionó 936 mg (99 % del valor teórico) del compuesto objetivo. El producto bruto se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 177$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,43 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,79 - 4,90 (m, 2H), 6,41 - 6,47 (m, 2H), 6,77 (d, 1H).

Ejemplo 91A

1-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



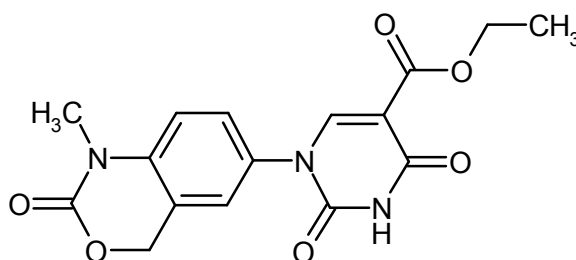
La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 31A. Partiendo de 935 mg (5,30 mmol) de 6-amino-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona del Ejemplo 90A [síntesis descrita en: el documento WO 2003/72553, páginas 150-151] y 1,37 g (5,30 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 1,33 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,65$ min; EM (ESIpos): $m/z = 344$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,56 - 2,61 (m, parcialmente oculto por la señal de DMSO), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ejemplo 92A

1-(1-Metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



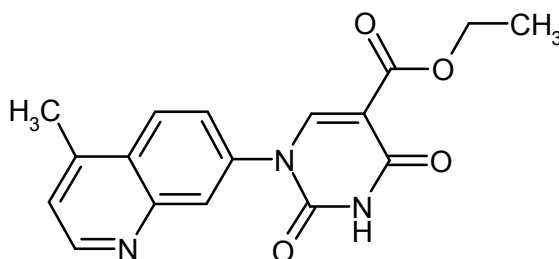
5 Se cargaron inicialmente 916 mg (3,53 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 630 mg (3,53 mmol) de 6-amino-1-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona [para la preparación véase: el documento WO 2007/93904; página 22, etapa 3] en 20 ml de etanol y se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación, a TA, se añadieron 397 mg (3,53 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h y a reflujo durante 3 h. Para el procesamiento, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a TA y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con MTBE y después se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 1,11 g (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 346$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,3 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,17 (c, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 93A

1-(4-Metilquinolin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



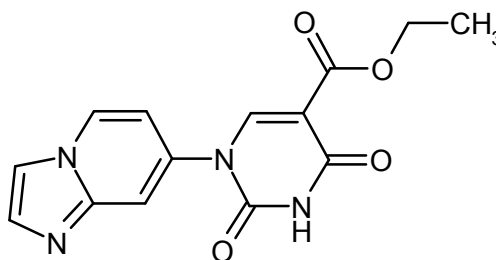
15 La preparación y purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 31A. Partiendo de 987 mg (5,31 mmol) de 4-metilquinolin-7-amina [para la preparación véase: Nasr, M. y col., J. Med. Chem. 1988, vol. 31 (7), páginas 1347 - 1351] y 1,37 g (5,31 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo, se obtuvieron 745 mg (43 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,63$ min; EM (ESIpos): $m/z = 326$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 11,82 (s, 1H).

Ejemplo 94A

1-(Imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25 La preparación y la purificación del compuesto objetivo fueron análogas al Ejemplo 31A. Partiendo de 500 mg (3,75

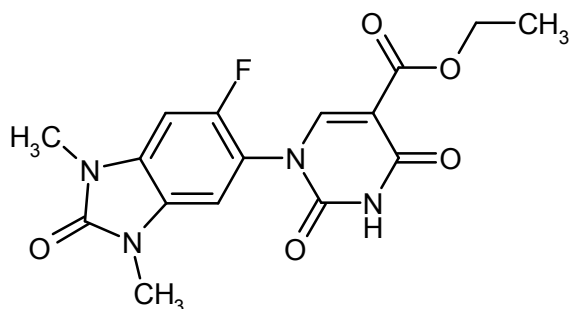
mmol) de imidazo[1,2-a]piridin-7-amina [para la preparación véase: Tetrahedron, 2002, vol. 58 (2), página 295-308] y 973 mg (3,75 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoi]acrilato de etilo, se obtuvieron 1,11 g (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,19$ min; EM (ESIpos): $m/z = 301$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 4,21 (c, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 11,91 (s, 1H).

Ejemplo 95A

- 10 1-(6-Fluoro-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



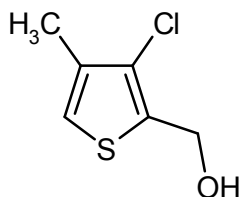
- 15 La preparación del compuesto objetivo fue análoga al Ejemplo 31A usando 660 mg (3,38 mmol) de 5-amino-6-fluoro-1,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona del Ejemplo 19A y 877 mg (3,38 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoi]acrilato de etilo. El producto bruto resultante se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/metanol; gradiente: 54:1 – 20:1), obteniéndose 437 mg (36 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,62$ min; EM (ESIpos): $m/z = 363$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

20 Ejemplo 96A

(3-Cloro-4-metil-2-tienil)metanol



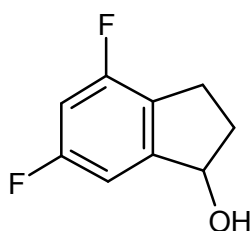
- 25 A una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 3,40 ml, 3,40 mmol) se añadieron, a TA en atmósfera de argón, 200 mg (1,13 mmol) de ácido 3-cloro-4-metilfenol-2-carboxílico en porciones y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se añadió cuidadosamente a ácido clorhídrico hasta que hubo finalizado la evolución de gas. La mezcla completa se separó por HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 115 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 4,00$ min; EI⁺: $m/z = 162$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,12 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 5,57 (t, 1H), 7,25 (s, 1H).

30 Ejemplo 97A

4,6-Difluoroindan-1-ol (racemato)



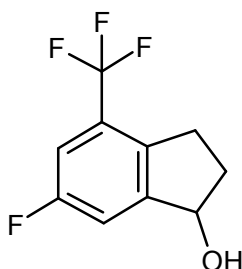
Se añadieron 146,3 mg (3,87 mmol) de borohidruro de sodio a una solución de 1,00 g (5,95 mmol) de 4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona en 15 ml de etanol a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se mezcló con acetato de etilo y agua y se agitó vigorosamente. La fase orgánica se retiró, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se liberó del disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se secó brevemente a AV. Esto proporcionó 950 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 3,35$ min; EM (Cl-pos): $m/z = 170$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,78 – 1,88 (m, 1H), 2,35 – 2,44 (m, 1H), 2,67 (dt, 1H), 2,90 (ddd, 1H), 5,05 (q, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H).

Ejemplo 98A

6-Fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ol (racemato)



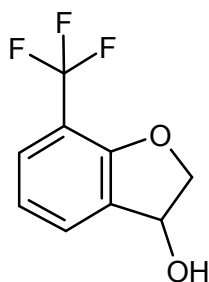
Se añadieron 23,3 mg (0,62 mmol) de borohidruro de sodio a una solución de 207 mg (0,95 mmol) de 6-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (preparación: véase el documento US2011/53974, página 77, Ejemplo 61C) en 6 ml de etanol a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se mezcló con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N y se agitó vigorosamente. La fase orgánica se retiró, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y después con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se liberó completamente del disolvente en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 203 mg (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 3,19$ min; EM (Cl-pos): $m/z = 220$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,84 - 1,96 (m, 1H), 2,43 - 2,54 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 5,14 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,21 (d, 1H).

Ejemplo 99A

7-(Trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (racemato)



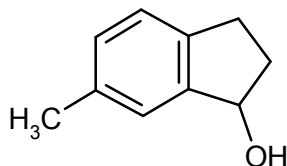
De forma análoga al Ejemplo 98A, se redujeron 388 mg (1,92 mmol) de 7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ona (preparación: véase el documento US 2011/53974, página 56, Ejemplo 47E) con borohidruro de sodio. Esto proporcionó 210 mg (51 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 3,80$ min; EM (CI-pos): $m/z = 204$ (M)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,38 (dd, 1H), 4,66 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,72 - 5,91 (m ancho, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (d, 1H).

Ejemplo 100A

6-Metilindan-1-ol (racemato)



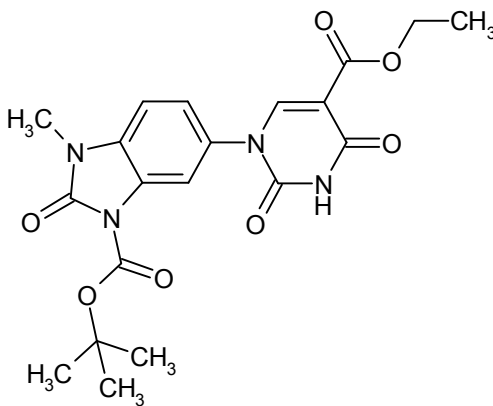
- 10 De forma análoga al Ejemplo 97A, se redujo 1,00 g (6,84 mmol) de 6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona con borohidruro de sodio. Esto proporcionó 950 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 3,89$ min; EM (CI-pos): $m/z = 148$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,74 (dddd, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,64 (dt, 1H), 2,84 (ddd, 1H), 4,99 (q, 1H), 5,14 (d, 1H), 6,99 (d ancho, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,12 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 101A

6-[5-(Etoxicarbonil)-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo



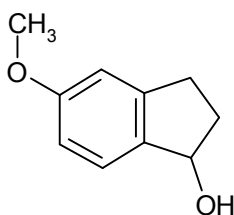
- 20 Una suspensión de 8,00 g (24,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A y 30 mg (0,24 mmol) de DMAP en 500 ml de DMF y 100 ml de diclorometano se mezcló a TA con 6,12 ml (26,6 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y se agitó a TA durante toda la noche. Para el procesamiento, se añadieron 1,6 l de agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con dietiléter y el producto precipitado se aisló por filtración y se secó a AV. Esto proporcionó 6,00 g (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 25 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 1,80$ min; $m/z = 431$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,58 (s, 9H), 4,17 (c, 2H), 7,28 - 7,40 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,65 (s, 1H) (grupo metilo probablemente bajo la señal de DMSO).

Ejemplo 102A

5-Metoxiindan-1-ol (racemato)



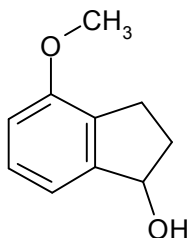
De forma análoga al Ejemplo 97A, se redujo 1,00 g (6,17 mmol) de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona con borohidruro de sodio. Esto proporcionó 930 mg (80 % de pureza, 73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 4,70$ min; EM (CI-pos): $m/z = 164$ (M)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,71 - 1,82 (m, 1H), 2,25 - 2,34 (m, 1H), 2,61 - 2,72 (m, 1H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,97 (c, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,71 - 6,76 (m, 1H), 6,77 (s ancho, 1H), 7,21 (d, 1H).

Ejemplo 103A

4-Metoxiindan-1-ol (racemato)



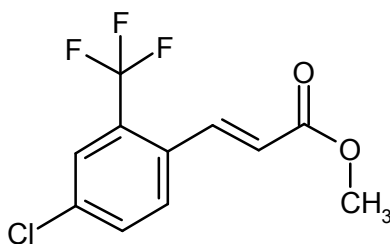
- 10 De forma análoga al Ejemplo 97A, se redujo 1,00 g (6,17 mmol) de 4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona con borohidruro de sodio. Esto proporcionó 910 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 4,65$ min; EM (CI-pos): $m/z = 164$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,68 - 1,80 (m, 1H), 2,25 - 2,35 (m, 1H), 2,54 - 2,62 (m, 1H), 2,83 (ddd, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,02 (c, 1H), 5,18 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,17 (t, 1H).

- 15 Ejemplo 104A

(2E)-3-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]acrilato de metilo

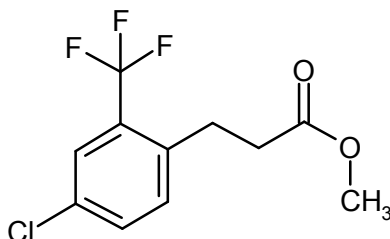


- 20 Una mezcla de 8,00 g (26,1 mmol) de 4-cloro-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno, 3,76 ml (41,8 mmol) de acrilato de metilo, 7,47 g (26,9 mmol) de cloruro de tetra-n-butilamonio, 117 mg (0,52 mmol) de acetato de paladio (II) y 7,22 g (52,2 mmol) de carbonato de potasio en 80 ml de DMF se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se diluyó con 1 l de dietiléter y se lavó tres veces con 200 ml de agua cada vez. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo solidificó después de un rato. Esto proporcionó 6,65 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,76 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 7,79 (dc, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Ejemplo 105A

3-[4-Cloro-2-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo

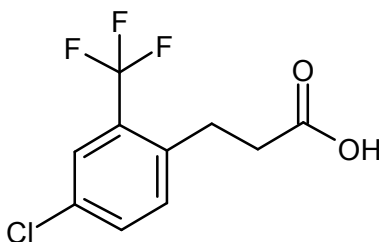


5 Se hidrogenaron 6,65 g (25,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A a presión de hidrógeno normal en 250 ml de acetato de etilo en presencia de 2 g de paladio (10 % sobre carbono) durante 2 días. El catalizador se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 5,26 g del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 75 % (59 % del valor teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,62 - 2,68 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H).

Ejemplo 106A

10 Ácido 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]propanoico



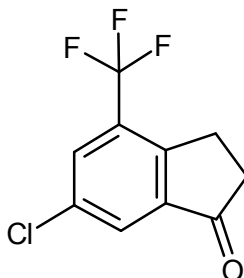
15 Una solución de 5,26 g (19,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A en 150 ml de metanol se mezcló con 59,2 ml (59,2 mmol) de solución de hidróxido de sodio 1 M y se agitó a TA durante 2 h. El metanol se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo acuoso remanente se diluyó con 600 ml de agua y se filtró. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a AV. Esto proporcionó 4,45 g del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 90 % (80 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,02 min; EM (ESIneg): m/z = 251 (M-H) $^-$

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,52 - 2,58 (m, 2H, parcialmente escondido bajo la señal de DMSO), 2,97 (t, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 12,32 (s ancho, 1H).

Ejemplo 107A

6-Cloro-4-(trifluorometil)indan-1-ona



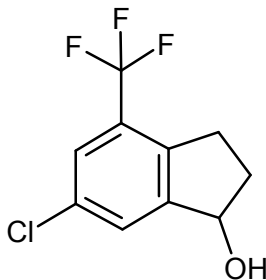
25 Se mezclaron 4,08 g (92 % de pureza, 14,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 106A con 44 ml de ácido clorosulfónico con refrigeración con hielo y después se agitó a TA durante 5 h. A continuación, la mezcla de reacción

se añadió gota a gota cuidadosamente a 600 g de hielo triturado (reacción muy exotérmica). La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución de carbonato de sodio 1 M, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se secó solo brevemente a AV. Esto proporcionó 2,38 g del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 92 % (63 % del valor teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,73 - 2,82 (m, 2H), 3,19 - 3,28 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Ejemplo 108A

6-Cloro-4-(trifluorometil)indan-1-ol (racemato)

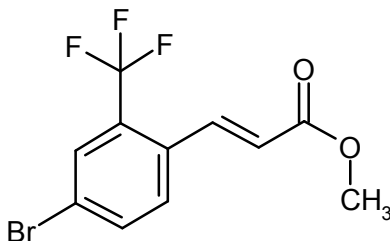


De forma análoga al Ejemplo 98A, se redujeron 2,38 g (10,1 mmol) de 6-cloro-4-(trifluorometil)indan-1-ona del Ejemplo 107A con borohidruro de sodio. Esto proporcionó 1,97 g (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,79 - 1,92 (m, 1H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,84 (dt, 1H), 2,98 - 3,10 (m, 1H), 5,09 (c, 1H), 5,58 (d, 1H), 7,64 (d ancho, 2H).

Ejemplo 109A

(2E)-3-[4-Bromo-2-(trifluorometil)fenil]acrilato de metilo



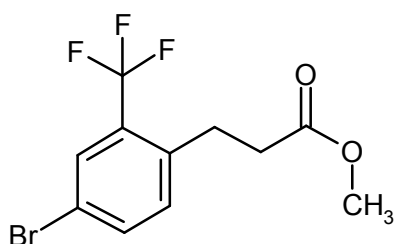
De forma análoga al Ejemplo 104A, se hicieron reaccionar 8,00 g (22,8 mmol) de 4-bromo-1-yodo-2-(trifluorometil)benceno con 3,29 ml (36,5 mmol) de acrilato de metilo y el producto se aisló. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Esto proporcionó 5,70 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): R_t = 4,75 min; EM (Cl-pos): m/z = 308 /310 (M) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,76 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 7,77 (dc, 1H), 7,94 - 8,07 (m, 3H).

Ejemplo 110A

3-[4-Bromo-2-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo

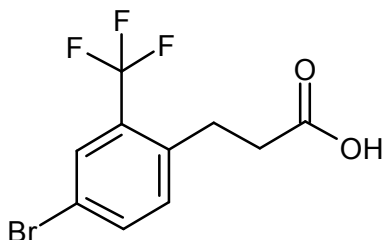


- Se hidrogenaron en primer lugar 5,70 g (18,4 mmol) del compuesto del Ejemplo 109A de forma análoga al Ejemplo 105A con paladio (10 % sobre carbono) a presión de hidrógeno normal. El seguimiento de la reacción por medio de CL-EM no mostró reducción del doble enlace, pero aproximadamente el 25 % de desbromación. Se detuvo la hidrogenación, el catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El reactante recuperado de este modo (5,0 g) se calentó en 30 ml de tolueno con 87 mg (0,16 mmol) de [Rh{(S,S)-Phebox-*i*Pr}(OAc)₂]}·H₂O (preparación: véase H. Nishiyama y col., Chem. Eur. J. 2006, 12 (1), 63-71, Ejemplo 3a) a 60 °C y se mezcló a esta temperatura con 3,89 ml (24,26 mmol) de metildietoxisilano. La mezcla se agitó posteriormente a 60 °C durante 4 h, después a la temperatura de reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se mezcló con 50 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo correspondió al compuesto del título con aproximadamente el 80 % de pureza (5,84 g, 93 % del valor teórico) y se convirtió posteriormente sin purificación.
- 15 CG-EM (procedimiento 6):R_t = 4,42 min; EM (Cl-pos):m/z = 310 /312 (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,54 - 2,64 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Ejemplo 111A

Ácido 3-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]propanoico



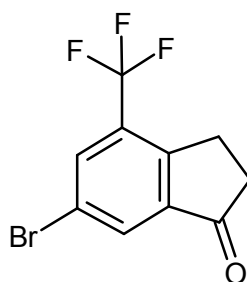
- 20 De forma análoga al Ejemplo 106A, se convirtieron y se aislaron 5,60 g (18 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A. Esto proporcionó 3,42 g (54 % del valor teórico) del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 85 %.

CL-EM (procedimiento 4):R_t = 2,25 min; EM (ESlpos):m/z = 295 / 297 (M-H)⁻.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):δ [ppm] = 2,52 - 2,58 (m, 2H, parcialmente escondido bajo la señal de DMSO), 2,95 (t, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 2H), 12,37 (s ancho, 1H).

Ejemplo 112A

6-Bromo-4-(trifluorometil)indan-1-ona



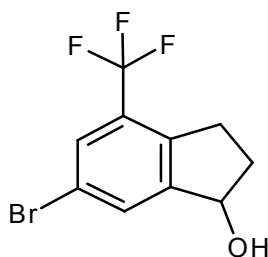
De forma análoga al Ejemplo 107A, se convirtieron y se aislaron 3,42 g (85 % de pureza, 9,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A. Esto proporcionó 2,10 g (69 % del valor teórico) del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 90 %.

5 CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 4,34$ min; EM (Cl-pos): $m/z = 278 / 280$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,75 - 2,82 (m, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 113A

6-Bromo-4-(trifluorometil)indan-1-ol (racemato)



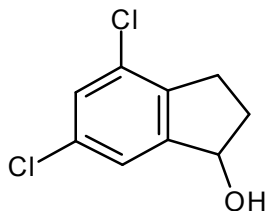
10 Una solución de 500 mg (1,79 mmol) del compuesto del Ejemplo 112A en 3,9 ml de etanol se mezcló con 44,0 mg (1,16 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron 3 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó durante unos pocos minutos, después se separó completamente por HPLC (procedimiento 7).
15 Las fracciones que contenían producto se concentraron totalmente al vacío y el residuo se secó a AV. Esto proporcionó 352 mg (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 6): $R_t = 4,58$ min; EM (Cl-pos): $m/z = 280 / 282$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,79 - 1,90 (m, 1H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H), 2,97 - 3,07 (m, 1H), 5,09 (c, 1H), 5,57 (dd, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,77 (s ancho, 1H).

Ejemplo 114A

20 4,6-Dicloroindan-1-ol (racemato)



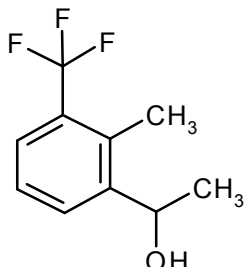
De forma análoga al Ejemplo 98A, 1,25 g (6,22 mmol) de 4,6-dicloroindan-1-ona se redujo con borohidruro de sodio y el producto se aisló. Esto proporcionó 1,20 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (procedimiento 26 DCI/NH₃): $m/z = 202$ (M)⁺

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,75 - 1,90 (m, 1H), 2,30 - 2,44 (m, 1H), 2,64 - 2,78 (m, 1H), 2,85 - 2,98 (m, 1H), 5,09 (c, 1H), 5,53 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,44 (d, 1H).

Ejemplo 115A

1-[2-Metil-3-(trifluorometil)fenil]etanol



5

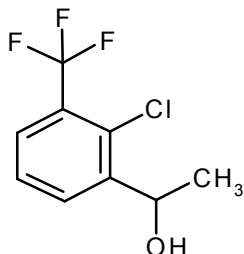
Se añadieron gota a gota 4,25 ml de una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en dietiléter, 12,75 mmol) a una solución de 2,00 g (10,6 mmol) de 2-metil-3-(trifluorometil)benzaldehído en 50 ml de dietiléter, en el transcurso de lo cual la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo. Una vez hubo concluida la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora adicional. Después de enfriar a TA, se añadieron trozos pequeños de hielo, después se añadió gota a gota ácido clorhídrico 6 N hasta que el precipitado que se había formado se disolvió de nuevo. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un evaporador rotatorio. Esto proporcionó 2,40 g el compuesto del título (100 % del valor teórico, según RMN todavía contiene aproximadamente el 10 % de dietiléter).

10

15 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,48 (d, 3H), 5,25 (c, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,76 (d, 1H).

Ejemplo 116A

1-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanol



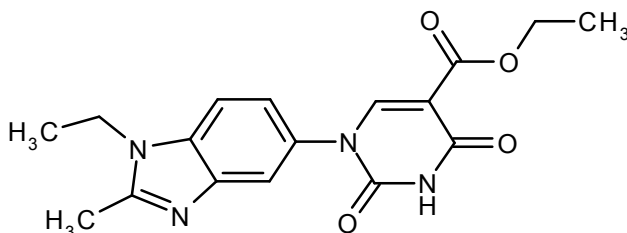
20

De forma análoga al Ejemplo 115A, se hicieron reaccionar 2,00 g (9,59 mmol) de 2-metil-3-(trifluorometil)benzaldehído con bromuro de metilmagnesio. Esto proporcionó 2,40 g el compuesto del título (89 % del valor teórico, según RMN todavía contiene aproximadamente el 20 % de dietiléter).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,51 (d, 3H), 5,41 (c, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (d, 1H).

Ejemplo 117A

1-(1-Etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25

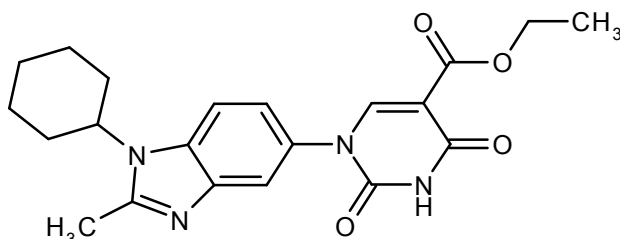
Se cargaron inicialmente 1,04 g (4,03 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 1,00 g (4,03 mmol) de diclorhidrato de 1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-amina en 30 ml de etanol, después se añadieron 1,24 ml (8,87 mmol) de trietilamina y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 452 mg (4,03 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción en primer lugar se agitó posteriormente a TA durante toda la noche, después se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se agitó con diclorometano/metanol (1:1) y se filtró. El filtrado se concentró de nuevo, el residuo se agitó con MTBE/acetato de etilo y el sólido formado se separó por filtración. Después de secar a AV, se obtuvieron 1,07 g (87 % de pureza, 68 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,06$ min; EM (ESIpos): $m/z = 343$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 2,84 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 4,47 (c, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,99 - 8,02 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Ejemplo 118A

1-(1-Ciclohexil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo

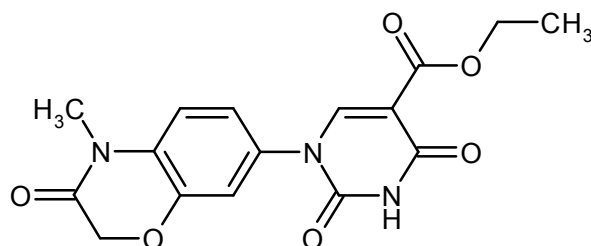


Se cargaron inicialmente 0,86 g (3,31 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo y 1,00 g (3,31 mmol) de diclorhidrato de 1-ciclohexil-2-metil-1H-bencimidazol-5-amina en 25 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, a TA, se añadieron 371 mg (3,31 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y a reflujo durante 5 días. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y después se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó en diclorometano/metanol (1:1) y los residuos insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró y se mezcló con etanol y el sólido formado se separó por filtración y se secó. Esto proporcionó 1,85 g del compuesto del título como producto bruto, que se convirtió sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,72$ min; EM (ESIpos): $m/z = 397$ (M+H)⁺.

Ejemplo 119A

1-(4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



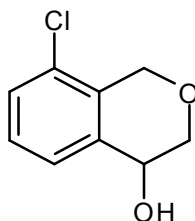
Se cargaron inicialmente 2,00 g (11,2 mmol) de 7-amino-4-metil-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona y 2,65 g (10,2 mmol) de 3-etoxi-2-[(etoxicarbonil)carbamoil]acrilato de etilo en 100 ml de etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 1,15 g (10,2 mmol) de terc-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se agitó posteriormente a TA durante dos días y después a la temperatura de reflujo durante 1 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con de agua y se secó a AV. Esto proporcionó 2,79 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,76$ min; EM (ESIpos): $m/z = 346$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,17 (c, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Ejemplo 120A

8-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-4-ol



5

A una solución de 270 mg (1,48 mmol) de 8-cloro-1H-isocromen-4(3H)-ona (reactante preparado internamente no descrito en la literatura pero disponible del proveedor ACD con el número de catálogo y el N° CAS) en 5 ml de metanol se añadieron, a TA, 224 mg (5,91 mmol) de borohidruro de sodio y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y la mezcla se agitó durante 10 min adicionales y después se separó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Las fracciones adecuadas se liberaron de acetonitrilo en un evaporador rotatorio a 130 hPa y la fase acuosa remanente se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio a 130 hPa. Esto proporcionó 400 mg del compuesto del título, que según RMN todavía contiene acetonitrilo y diclorometano. Se usó con tal para la preparación del Ejemplo 302.

10

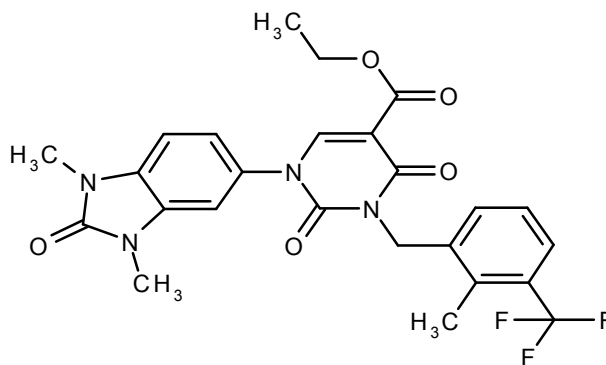
15 CL-EM (procedimiento 4): R_t = 1,69 min; m/z = 167 (M-OH) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2,57 (s ancho, 1H), 3,85 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 4,56 (s ancho, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 2H), 7,39 (d, 1H).

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

20 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25

A una solución de 14,95 g (43,42 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A en DMF (200 ml) se añadieron 12,00 g (86,84 mmol) de carbonato de potasio, 12,09 g (47,76 mmol) de bromuro de 2-metil-3-(trifluorometil)bencilo y 0,721 g (4,34 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla se enfrió a TA, se añadió agua y el precipitado formado se separó por filtración. El sólido se lavó sucesivamente con agua y MTBE y se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 21,04 g (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

30

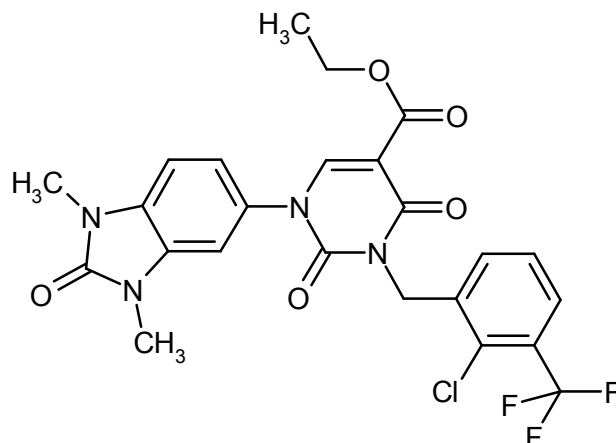
CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,07 min; m/z = 517 (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

De forma análoga al Ejemplo 1, los ésteres 1,2,3,4-tetrahidropirimidina-2,4-diona-5-carboxílicos (ésteres uracil-5-carboxílicos) descritos anteriormente se usaron para obtener, mediante reacción con los cloruros de bencilo o bromuros de bencilo respectivos, en presencia de carbonato de potasio y yoduro de potasio, los compuestos de uracilo sustituidos con bencilo siguientes. Una diferencia es que también pueden usarse 1-3 equivalentes de carbonato de potasio y 0,1 a 2 equivalentes de yoduro de potasio. Dados compuestos de suficiente solubilidad, se usó acetonitrilo como disolvente en algunos casos.

Ejemplo 2

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



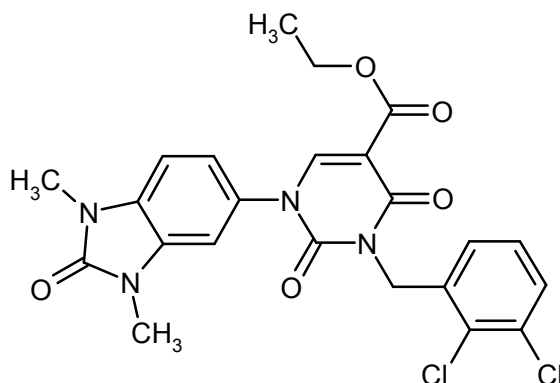
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 175 mg (0,64 mmol) de bromuro de 2-cloro-3-(trifluorometil)bencilo, se obtuvieron 234 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 537$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 3

3-(2,3-Diclorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



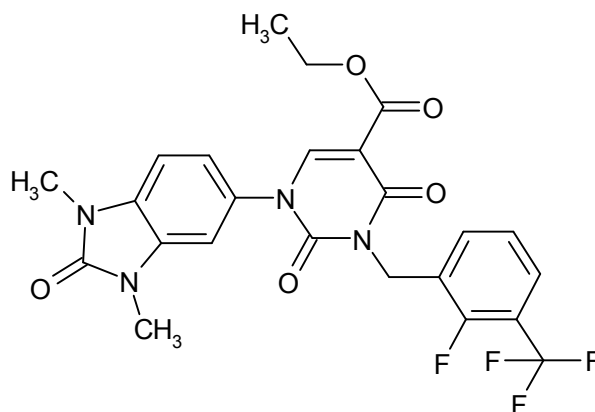
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 125 mg (0,64 mmol) de cloruro 2,3-diclorobencilo, se obtuvieron 241 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 4

- 5 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



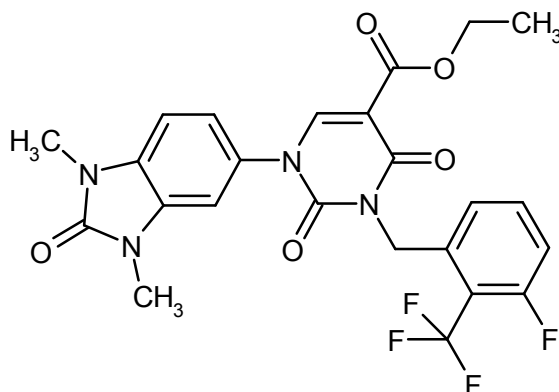
- 10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 164 mg (0,64 mmol) de bromuro de 2-fluoro-3-(trifluorometil)bencilo, se obtuvieron 162 mg (53 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,23 (t, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,44 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,40 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 5

1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



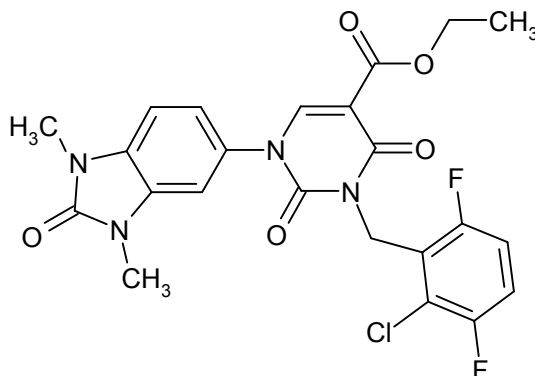
- 20 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. Partiendo de 179 mg (0,52 mmol) de 1-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 147 mg (0,57 mmol) de bromuro de 3-fluoro-2-trifluorobencilo, se obtuvieron 207 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 6

5 3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



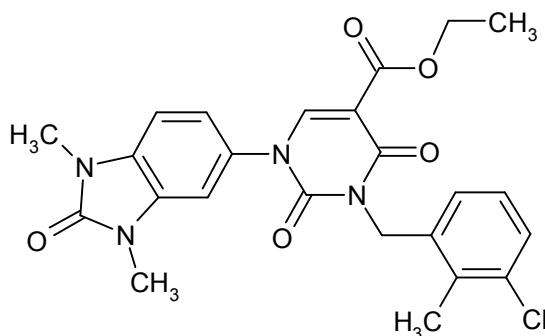
10 Se cargaron inicialmente 150 mg (0,43 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A en acetonitrilo (2,06 ml), junto con 417 mg del éster borónico del Ejemplo 3A (60 % de pureza, 0,87 mmol) y 0,18 ml (1,30 mmol) de trietilamina. A continuación, se añadió tamiz molecular (3Å), 118 mg (0,65 mmol) de acetato de cobre (II) y 0,13 ml (1,83 mmol) de DMSO y la mezcla de reacción se agitó en un recipiente cerrado a 80 °C durante 3 días. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo, después se lavó dos veces con ácido clorhídrico (1 M), una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se agitó con metanol y el sólido se separó por filtración con succión, se lavó con metanol y se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 114 mg (84 % de pureza, 44 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,06$ min; $m/z = 505$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 4,16 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 7

20 3-(3-Cloro-2-metilbencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25 Se cargaron inicialmente 150 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A en acetonitrilo (4,00 ml), junto con 267 mg del éster borónico del Ejemplo 3A (0,93 mmol) y 0,19 ml (1,39 mmol) de trietilamina. A continuación, se añadió tamiz molecular (3Å), 126 mg (0,69 mmol) de acetato de cobre (II) y 0,13 ml (1,83 mmol) de DMSO y la mezcla de reacción se agitó en un recipiente cerrado a 80 °C durante 1 día. Para el procesamiento, la mezcla se mezcló con acetato de etilo, después se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 M, una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se agitó con MTBE y el sólido se separó por filtración con succión y se

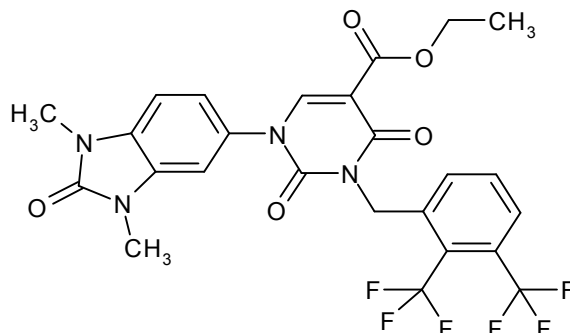
secó a 50 °C a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 78 mg (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 483$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ejemplo 8

3-[2,3-Bis-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



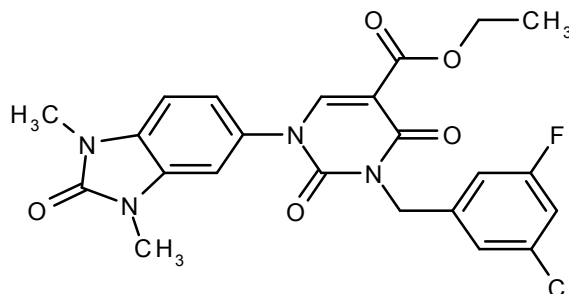
10 Se cargaron inicialmente 150 mg (0,37 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A en acetonitrilo (4,00 ml), junto con 248 mg del éster borónico del Ejemplo 3A (85 % de pureza, 0,73 mmol) y 0,15 ml (1,10 mmol) de trietilamina. A continuación, se añadió tamiz molecular (3Å), 100 mg (0,54 mmol) de acetato de cobre (II) y 0,13 ml (1,83 mmol) de DMSO y la mezcla de reacción se agitó en un recipiente cerrado a 80 °C durante 3 días. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 M, una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Las fracciones que contenían producto se concentraron parcialmente en un evaporador rotatorio. El sólido que precipitó en el filtrado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 127 mg (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 571$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,2-3,4 (2 s, parcialmente oculto por la señal del agua), 4,20 (c, 2H), 5,25 (s ancho, 2H), 7,26 (c, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 9

25 3-(3-Cloro-5-fluorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



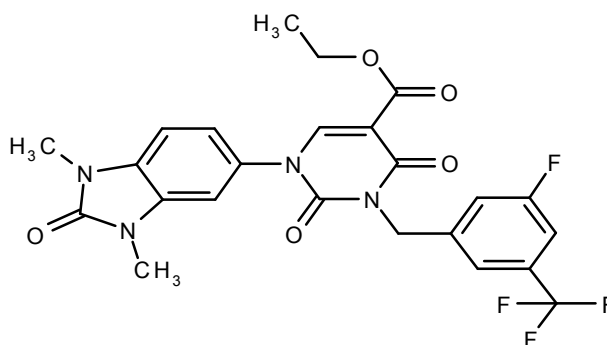
30 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 1 h. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 142 mg (0,63 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-5-fluorobenceno, se obtuvieron 255 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,23$ (t, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 10

- 5 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



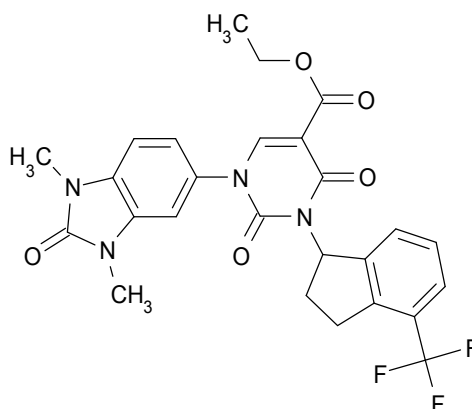
- 10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 1 h. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 164 mg (0,63 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 278 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,23$ (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,37 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 11

1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



- 20 Procedimiento A La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 8. El tiempo de reacción fue de 4 días. Partiendo de 300 mg (80 % de pureza, 0,65 mmol) de 2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A y 375 mg (1,30 mmol) de 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona del Ejemplo 3A, después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2), se obtuvieron 190 mg (52 % de valor teórico) del compuesto del título.

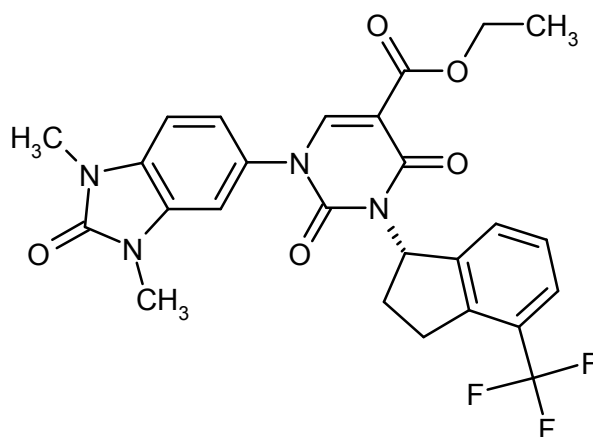
- 25 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,35 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,48 (m, 1H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,21 - 3,29 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,35 - 6,58 (m, 1H), 7,13 - 7,28 (m, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 8,33 (s, 1H).

- 5 Procedimiento B: En otro experimento, de un modo análogo, se usó 1,00 g del compuesto del Ejemplo 21A. Después de purificación por cromatografía ultrarrápida, sin embargo, el producto (1,20 g) tenía solo el 63 % pureza (correspondiente a aproximadamente el 50 % del valor teórico). Este se separó directamente por HPLC preparativa quiral (procedimiento 12) en los enantiómeros. Se obtuvieron 377 mg (24 % del valor teórico) del enantiómero que eluyó en primer lugar (véase el Ejemplo 12) y 331 mg (21 % del valor teórico) del enantiómero que eluyó en último lugar (véase el Ejemplo 13).

10 Ejemplo 12

1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero S)



- 15 Procedimiento A Enantiómero que eluyó en primer lugar (377 mg) en la separación del compuesto del Ejemplo 11 (*procedimiento B*) por HPLC preparativa en fase quiral (*procedimiento 12*).

HPLC quiral (*procedimiento 13*): R_t = 9,39 min; 100 % de ee

Rotación óptica específica: α_D^{20} = $-117,1^\circ$ (acetronitrilo, c = 0,05 g/100 ml).

- 20 Procedimiento B: En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 5,68 g (16,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A, 4,00 g (19,79 mmol) de (1R)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 15A y 7,78 g (29,68 mmol) de trifenilfosfina en 200 ml de DMF y 100 ml de THF y se enfrió a 0°C . Se añadieron gota a gota 5,19 ml (5,33 g, 26,4 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadieron 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó durante 15 min. Para el procesamiento, se añadieron aproximadamente 2 l de acetato de etilo y 1,33 l de ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 2,5 N). Después de agitar, la fase orgánica se separó, se lavó dos veces con ácido clorhídrico diluido, una vez con una solución 1 N de carbonato de sodio y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (*procedimiento 11*). Esto proporcionó 5,15 g del compuesto del título (59 % del valor teórico).

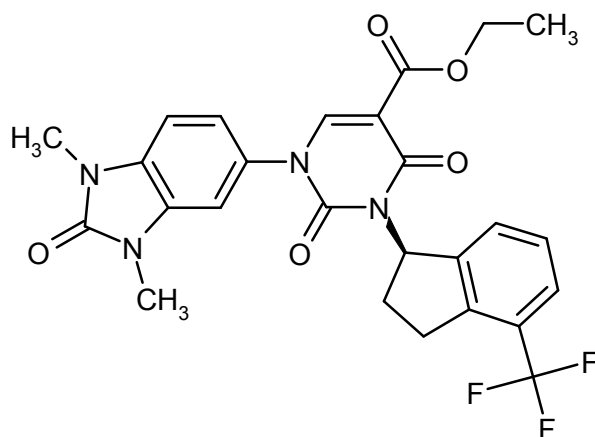
CL-EM (*procedimiento 1*): R_t = 1,04 min; m/z = 529 (M+H) $^+$.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,36 - 2,51 (m, 1H), 2,59 (ddt, 1H), 3,07 - 3,20 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,42 - 3,54 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 6,57 - 6,68 (m ancho, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,31 (s, 1H).

HPLC quiral (*procedimiento 13*): R_t = 9,39 min; 92 % de ee

Ejemplo 13

- 35 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



Procedimiento A Enantiómero que eluyó en último lugar (331 mg) en la separación del compuesto del Ejemplo 11 (*procedimiento B*) por HPLC preparativa en fase quiral (*procedimiento 12*).

HPLC quiral (*procedimiento 13*): R_t = 11,12 min; 92 % de ee

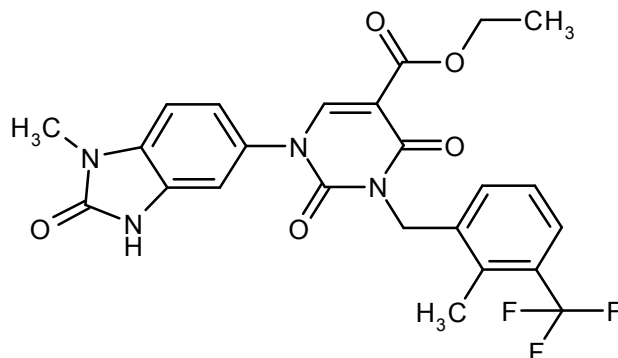
- 5 *Procedimiento B*: Se cargaron inicialmente 3,05 g (8,86 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A, 2,15 g (10,63 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A y 6,97 g (26,6 mmol) de trifenilfosfina en atmósfera de argón en THF/DMF 1:1 (1,7 l) y se enfrió a -15 °C. Se añadieron gradualmente 3,48 ml (17,71 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo.
- 10 A continuación, la mezcla de reacción se agitó a TA durante otros 30 min. Con refrigeración con hielo, se añadieron gota a gota 0,8 equivalentes (1,39 ml, 6,86 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C, se mezcló con ácido clorhídrico 1 M, se diluyó con acetato de etilo y se agitó vigorosamente durante unos pocos minutos. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con solución 1 M de carbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con MTBE y se agitó a TA durante
- 15 toda la noche, después se agitó con enfriamiento de baño de hielo durante 20 min. El sólido precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con MTBE frío. El residuo total se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (*procedimiento 7*). Esto proporcionó 2,90 g (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (*procedimiento 1*): R_t = 1,05 min; m/z = 529 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1,36 (t, 3H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,43 - 3,58 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 4,33 (c, 2H), 6,60 - 6,73 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 14

1-(1-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25

La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 1 h. Partiendo de 500 mg (1,51 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

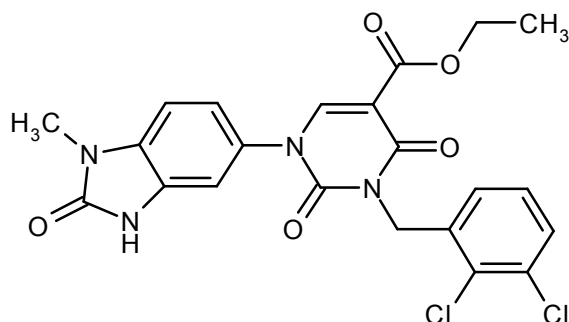
tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 36A y 421 mg (1,67 mmol) de bromuro de 2-metil-3-(trifluorometil)bencilo, se obtuvieron 606 mg (aproximadamente el 83 % de pureza, 66 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,19 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 3H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ejemplo 15

- 10 3-(2,3-Diclorobencil)-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



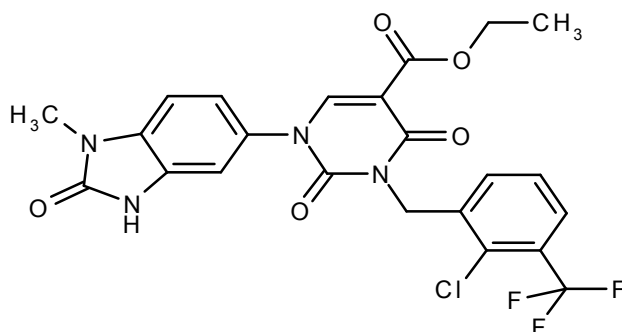
- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 200 mg (0,61 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 36A y 130 mg (0,67 mmol) de cloruro de 2,3-diclorobencilo, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8), se obtuvieron 40 mg (13 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,94$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,19 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,16 - 7,27 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

20 Ejemplo 16

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



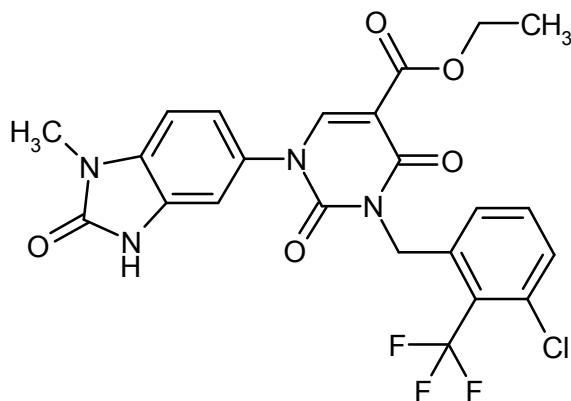
- 25 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 200 mg (0,61 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 36A y 182 mg (0,67 mmol) de bromuro de 2-cloro-3-(trifluorometil)bencilo, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8), se obtuvieron 33 mg (10 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 523$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,20 (c, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 3H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

Ejemplo 17

- 5 3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



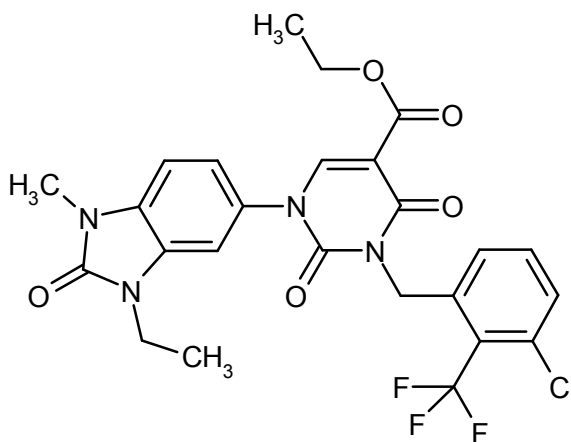
- 10 A una solución de 0,74 g (2,24 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 36A en 28 ml de DMF se añadieron 1,04 g (65 % de pureza, 2,46 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno (preparación: véase el documento WO 2004/52858, página 149, Ejemplo 176), 0,62 g (4,48 mmol) de carbonato de potasio y 0,04 g (0,22 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/metanol, 50:1). Esto proporcionó 0,36 g (29 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 0,96 min; EM (ESIpos): m/z = 523 (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,3 (s, oculto por la señal de DMSO), 4,19 (c, 2H), 5,18 - 5,24 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 3H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,55 - 7,67 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 11,15 (s, 1H).

20 Ejemplo 18

- 3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



- 25 Se cargaron inicialmente 120 mg (0,23 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 17 en DMF (3 ml) y se

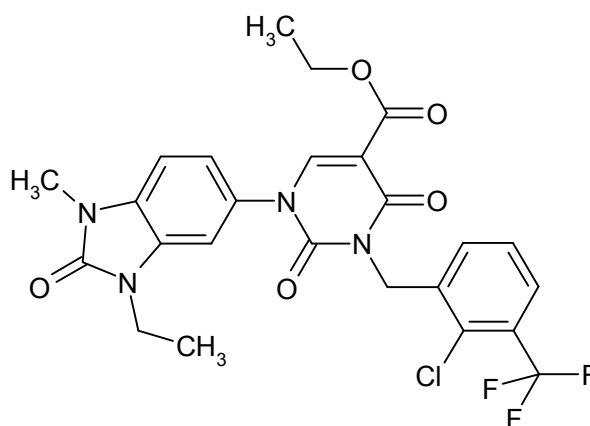
añadieron 39 mg (0,25 mmol) de yodoetano, 63 mg (0,46 mmol) de carbonato de potasio y 4 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y MTBE y se secó a presión reducida a 50 °C. Después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 70:1), se obtuvieron 73 mg (55 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 551$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,26 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,20 - 5,25 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 19

- 10 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



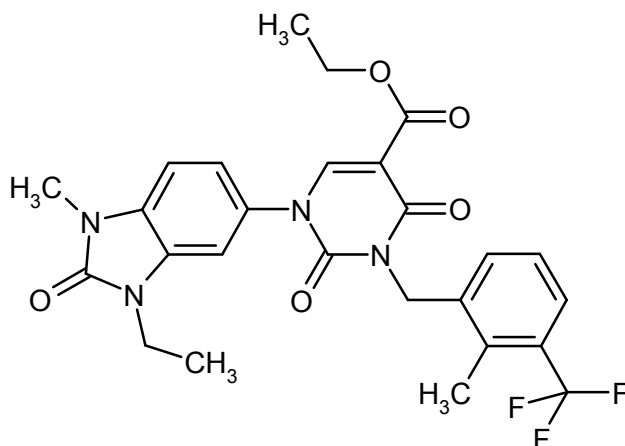
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 18. Partiendo de 90 mg (0,17 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 16 y 29 mg (0,19 mmol) de yodoetano, se obtuvieron 75 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 551$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,27 (m, 6H), 3,37 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 3,88 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 20

1-(3-Etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



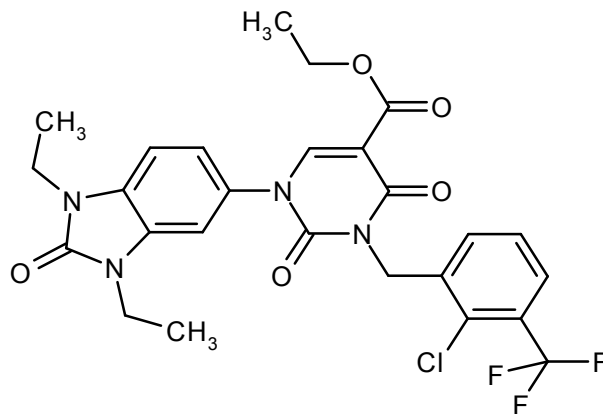
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 18. Partiendo de 214 mg (0,42 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 14 y 73 mg (0,47 mmol) de yodoetano, se obtuvieron 152 mg (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 531$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,26 (m, 6H), 2,46 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,37 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 3,87 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,47 - 7,49 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

10 Ejemplo 21

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



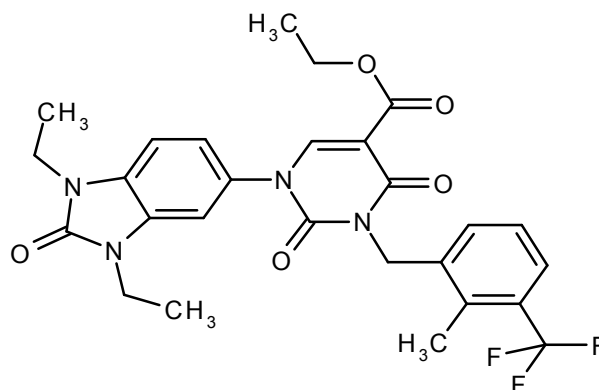
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 200 mg (0,54 mmol) de 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 22A y 162 mg (0,59 mmol) de bromuro de 2-cloro-3-(trifluorometil)bencil, se obtuvieron 204 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 565$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 - 1,26 (m, 9H), 3,84 - 3,95 (m, 4H), 4,20 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,48 (s, 1H).

20 Ejemplo 22

1-(1,3-Dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



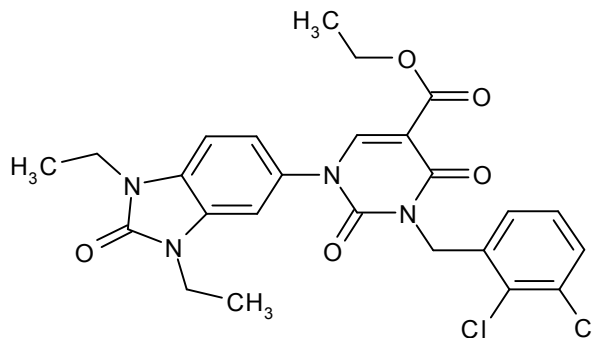
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 200 mg (0,54 mmol) de 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 22A y 150 mg (0,59 mmol) de bromuro de 2-metil-3-(trifluorometil)bencilo, se obtuvieron 174 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (d, 9H), 2,46 (s, 3H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 4,20 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 3H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 23

10 3-(2,3-Diclorobencil)-1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



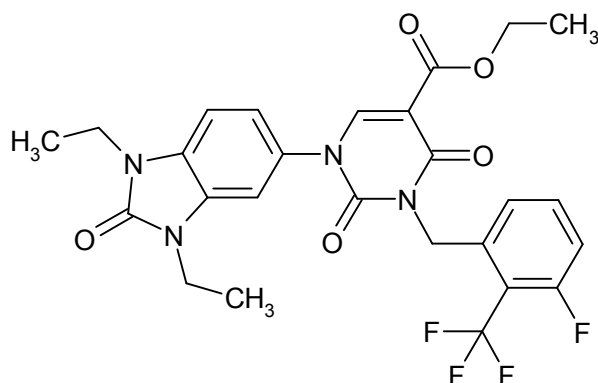
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 200 mg (0,53 mmol) de 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 22A y 115 mg (0,59 mmol) de cloruro de 2,3-diclorobencilo, se obtuvieron 244 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 531$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,18 - 1,27 (m, 9H), 3,82 - 3,97 (m, 4H), 4,20 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

20 Ejemplo 24

1-(1,3-Dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



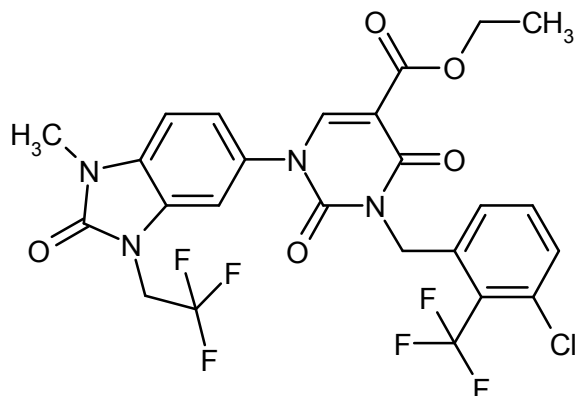
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 165 mg (0,44 mmol) de 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 22A y 125 mg (0,48 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 198 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 549$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (td, 9H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 4,20 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,17 - 7,26 (m, 2H), 7,31 - 7,49 (m, 3H), 7,67 (c, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 25

3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



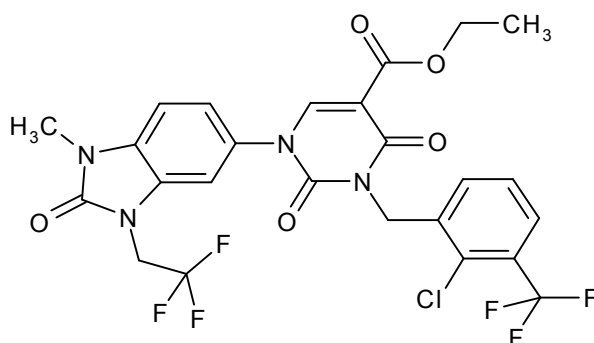
Se cargaron inicialmente 121 mg (0,23 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 17 en DMF (3 ml) y se añadieron 76 μ l (130 mg, 0,46 mmol) de triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil, 64 mg (0,46 mmol) de carbonato de potasio y 4 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y MTBE y se secó a presión reducida a 50 °C. Después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 70:1), se obtuvieron 91 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 605$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,80 (c, 2H), 5,22 (s ancho, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 26

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



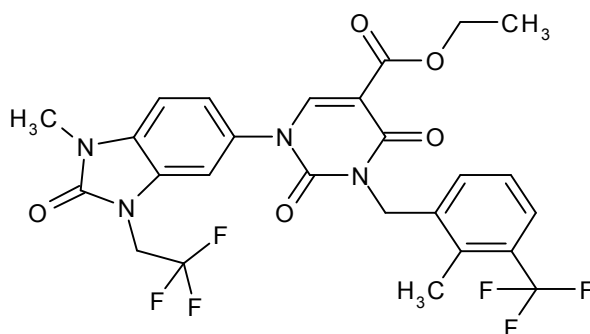
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 25. Partiendo de 89 mg (0,17 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 16 y 96 mg (0,34 mmol) de triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, se obtuvieron 80 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 605$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 4,80 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 27

1-(1-Metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



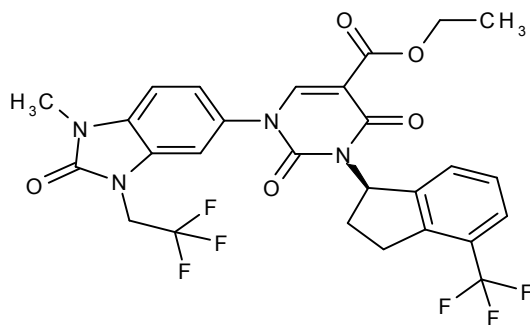
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 25. Partiendo de 133 mg (75 % de pureza, 0,19 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 14 y 111 mg (0,39 mmol) triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, después de purificación por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 100:1), se obtuvieron 41 mg (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 585$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 4,79 (c, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 4H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 28

25 1-(1-Metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



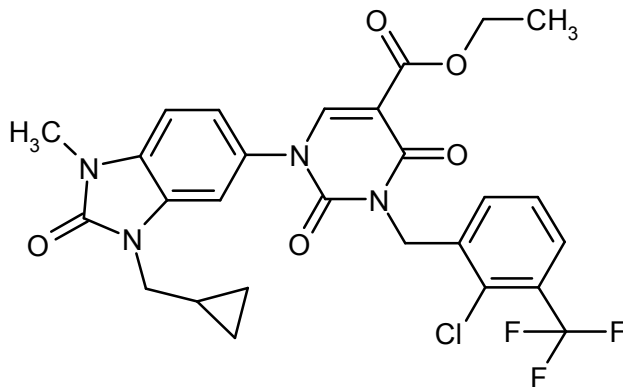
5 Se cargaron inicialmente 400 mg (0,97 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 25A, 235 mg (1,16 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A y 763 mg (2,91 mmol) de trifenilfosfina en atmósfera de argón en THF/DMF 1:1 (19,6 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -15 °C y se mezcló con 0,53 ml (2,71 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 30 min; después, con refrigeración con hielo, se añadieron gota a gota 0,2 equivalentes (38 µl, 0,19 mmol) adicionales de azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y se agitó a TA durante 15 min. La solución formada se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 N, dos veces con solución saturada de carbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 370 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): $R_t = 5$ min; $m/z = 597$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,29 - 2,42 (m, 1H), 2,43 - 2,57 (m, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 3,31 - 3,44 (m, 4H), 4,20 (c, 2H), 4,41 (c, 2H), 6,47 - 6,60 (m, 1H), 6,94 - 7,07 (m, 3H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 29

20 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



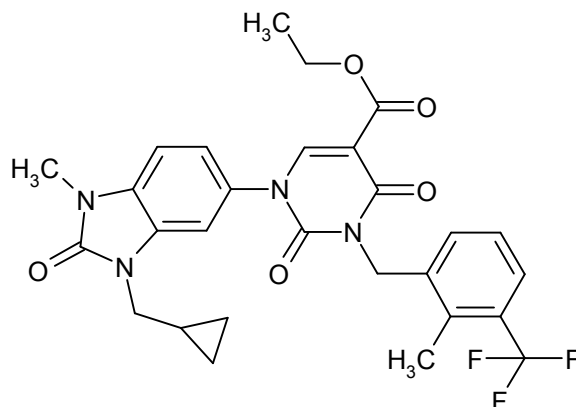
25 A una solución de 90 mg (0,17 mmol) de 3-[2-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 16 en DMF (2 ml) se añadieron 254 mg (0,18 mmol) de (bromometil)ciclopropano, 47 mg de carbonato de potasio y 3 mg de yoduro de potasio. A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a TA, se añadió agua y el precipitado formado se separó por filtración. El sólido se lavó sucesivamente con agua y MTBE y se secó a presión reducida a 50 °C. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 70/1). El producto resultante se secó a alto vacío. Esto proporcionó 67 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,34 - 0,50 (m, 4H), 1,14 - 1,26 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 30

5 1-[3-(Ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



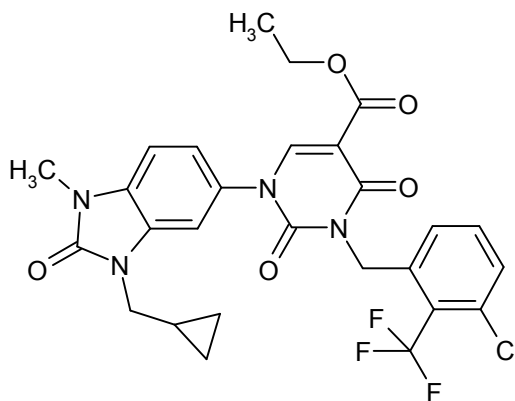
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 29. Partiendo de 133 mg (75 % de pureza, 0,19 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 14 y 29 mg (0,18 mmol) de (bromometil)ciclopropano, se obtuvieron 69 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,16 min; m/z = 557 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,35 - 0,41 (m, 2H), 0,42 - 0,49 (m, 2H), 1,16 - 1,26 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,52 - 7,54 (m, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

15 Ejemplo 31

3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



20 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 29. Partiendo de 120 mg (0,23 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 17 y 34 mg (0,25 mmol) de (bromometil)ciclopropano, se obtuvieron 89 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

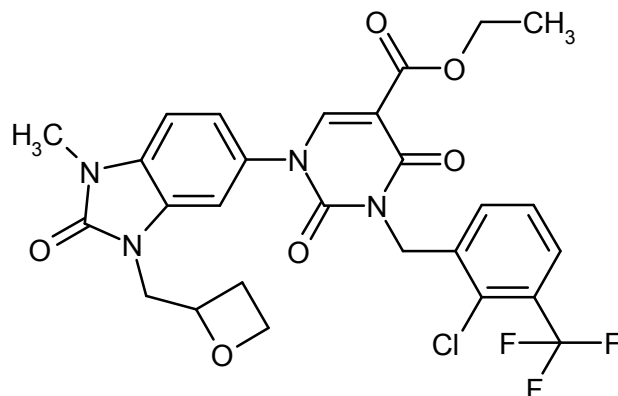
CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,17 min; m/z = 577 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,35 - 0,41 (m, 2H), 0,41 - 0,49 (m, 2H), 1,14 - 1,27 (m, 4H), 3,38 (s,

3H), 3,72 (d, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,22 (s ancho, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 32

5 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-3-(oxetan-2-ilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



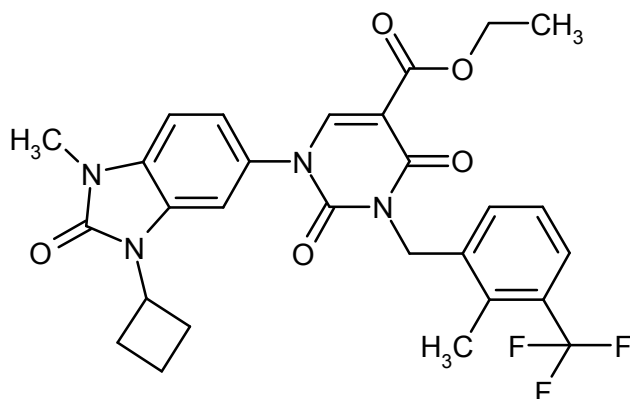
10 Se cargaron inicialmente 100 mg (0,23 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 16 en 2,4 ml de DMF y se añadieron 32 mg (0,21 mmol) de 2-(bromometil)oxetano, 53 mg (2 mmol) de carbonato de potasio y 3 mg (0,02 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. A continuación, se añadió 1 equivalente adicional de 2-(bromometil)oxetano a TA y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/metanol 70:1). Esto proporcionó 56 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 593$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,23$ (t, 3H), 2,10 - 2,22 (m, 1H), 2,25 - 2,38 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 3,73 (c, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 3,98 (m, 1H), 4,11 - 4,17 (m, 1H), 4,21 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

20 Ejemplo 33

1-(3-Ciclobutil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25 Se cargaron inicialmente 39 μ l (0,49 mmol) de ciclobutanol y 130 mg (0,49 mmol) de trifenilfosfina en atmósfera de argón en THF (2,5 ml), se añadieron lentamente gota a gota 98 μ l (0,49 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y después 100 mg (0,19 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-

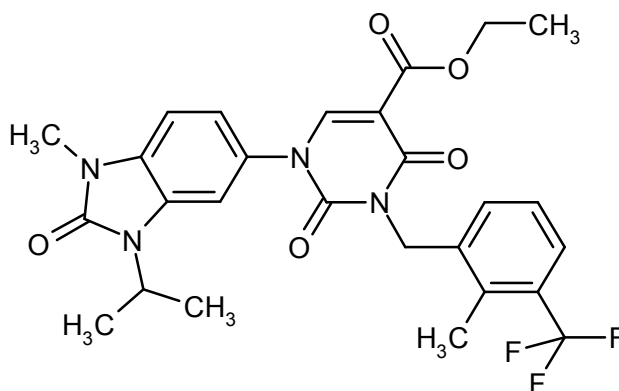
2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 14. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 46 mg (41 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,72 - 1,91 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,47 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 2,75 - 2,87 (m, 2H), 3,31 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,20 (c, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 34

- 10 1-(3-Isopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



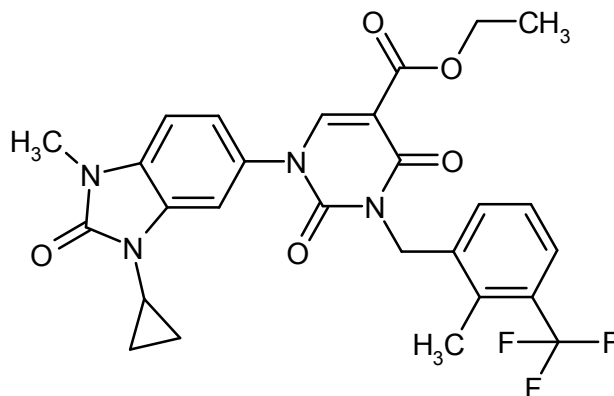
- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 33. Partiendo de 100 mg (0,19 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 14 y 38 μ l (0,49 mmol) de 2-propanol, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8), se obtuvieron 38 mg (34 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,45 (d, 6H), 2,46 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,31 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,20 (c, 2H), 4,54 - 4,65 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 35

1-(3-Ciclopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



- 25 Se cargaron inicialmente 250 mg (0,49 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-

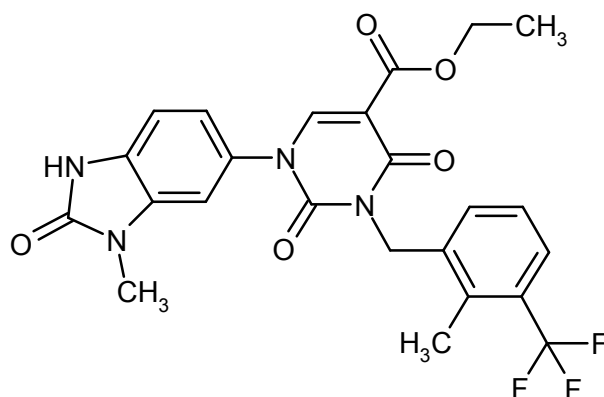
(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 14, 85 mg (0,99 mmol) de ácido ciclopropilborónico y 0,41 ml (2,98 mmol) de trietilamina en diclorometano (4 ml). Se añadió tamiz molecular (3Å) y 271 mg (1,49 mmol) de acetato de cobre (II) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 M, una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 155 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 - 0,92 (m, 2H), 0,99 - 1,06 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 2,87 - 2,95 (m, 2H), 3,31 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,20 (c, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 36

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



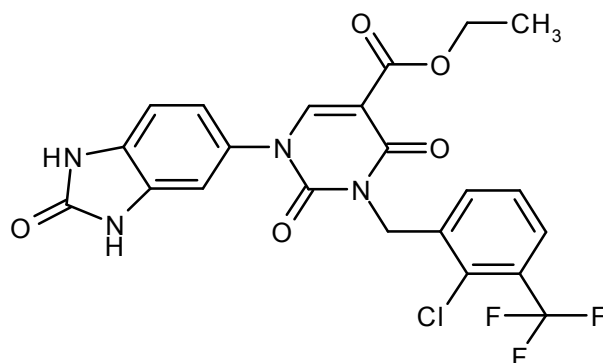
A una solución de 250 mg (0,76 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 34A en 10 ml de DMF se añadieron 211 mg (0,83 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, 209 mg (1,51 mmol) de carbonato de potasio y 13 mg (0,08 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y el precipitado formado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y MTBE y se secó a alto vacío a 50 °C durante toda la noche. Esto proporcionó 42 mg (11 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,19$ min; EM (ESlpos): $m/z = 503$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 3H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 37

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



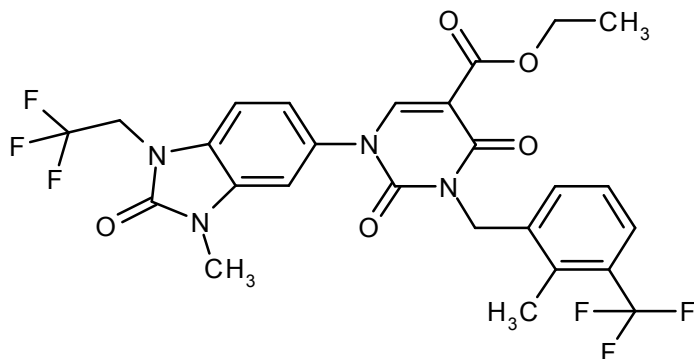
5 Se cargaron inicialmente 200 mg (0,63 mmol) de 2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 26A en 8 ml de DMF. Se añadieron 190 mg (0,70 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, 175 mg (1,27 mmol) de carbonato de potasio y 10,5 mg (63 μ mol) de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a TA se añadió agua a la mezcla. El precipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de agua y MTBE y se secó en una cabina de secado a 50 °C. El producto resultante se disolvió en un poco de DMF y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 111 mg (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 509$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,88 (d, 2H).

Ejemplo 38

1-(3-Metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



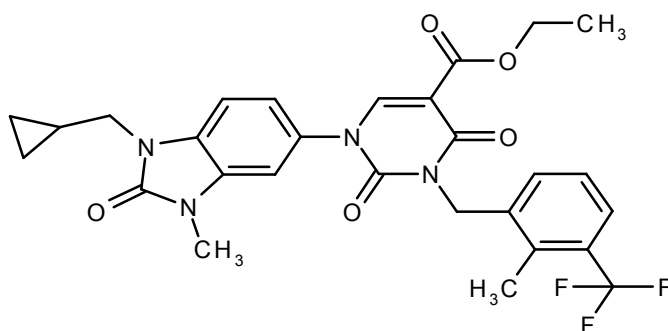
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 25. Partiendo de 91 mg (0,18 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 36 y 101 mg (0,36 mmol) de triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, se obtuvieron 57 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 585$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,86 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 39

25 1-[1-(Ciclopropilmetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



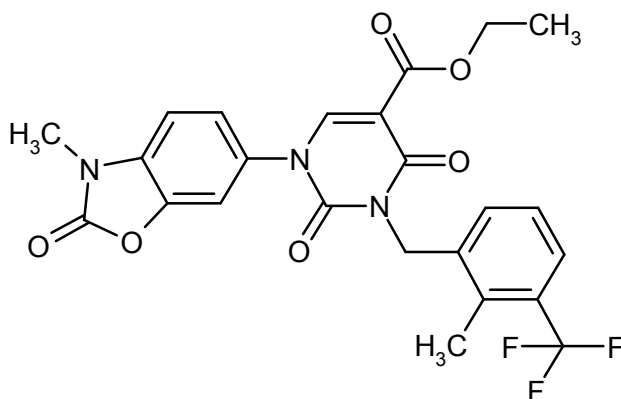
Se hicieron reaccionar 91 mg (0,18 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 36 de forma análoga al Ejemplo 29 con 26 mg (0,19 mmol) de (bromometil)ciclopropano. Después de un tiempo de reacción de 2 h, se añadieron 24 mg (0,17 mmol) adicionales de (bromometil)ciclopropano y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h adicional. El producto se precipitó mediante la adición de agua y se separó por filtración. Después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 70:1), se obtuvieron 51 mg (51 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,36 - 0,42$ (m, 2H), 0,42 - 0,50 (m, 2H), 1,14 - 1,20 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,77 (d, 2H), 4,19 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 4H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 40

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



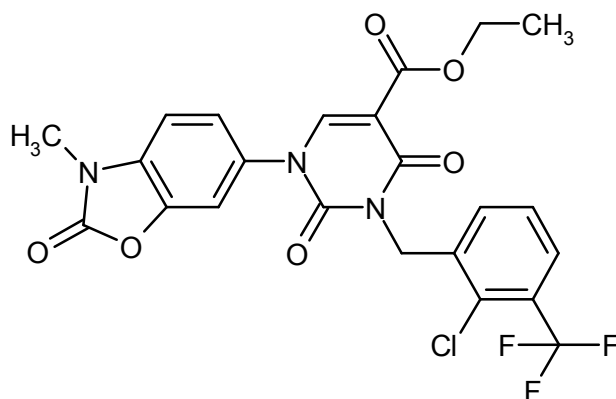
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1, con un tiempo de reacción de 2 h. Partiendo de 200 mg (0,60 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 28A y 168 mg (0,66 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 288 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 41

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



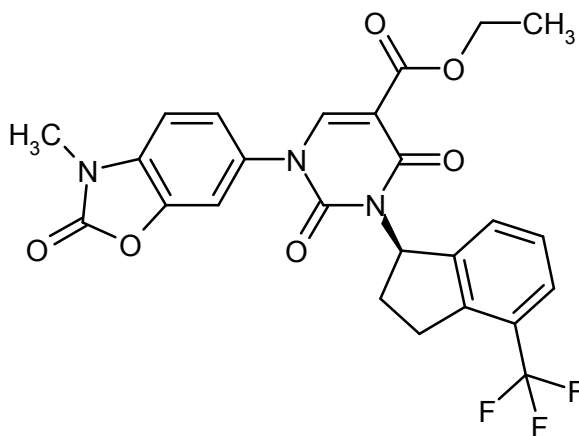
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 2 h. Partiendo de 200 mg (0,60 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 28A y 181 mg (0,66 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 263 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 523$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,23$ (t, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 42

- 10 1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3--benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



- 15 Procedimiento A Una solución de 200 mg (0,60 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 28A y 475 mg (1,81 mmol) de trifenilfosfina en THF/DMF 1:1 (7,6 ml) en atmósfera de argón se enfrió a -30 °C. Se añadieron gota a gota 238 μ l (1,20 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y después se añadió gota a gota una solución de 146 mg (0,69 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A en aproximadamente 1 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó a TA durante 30 min. Para el procesamiento, la mezcla se enfrió a 0 °C, se mezcló con 5 ml de ácido clorhídrico 1 M, se calentó a TA y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo después con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a extracción con agitación con etanol y el sólido precipitado se separó por filtración con succión y se descartó. El filtrado se concentró, se disolvió en un poco de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 120:1 \rightarrow 20:1). Esto proporcionó 135 mg (43 % del valor teórico) del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 95 %.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,37 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal del agua), 3,38 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,34 - 6,56 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

- 5 En un experimento análogo, fue posible aislar una fracción con el 99 % de pureza. Para este lote, la rotación óptica específica medida fue:

Rotación óptica específica: $\alpha_D^{20} = +132,9^\circ$, (cloroformo, $c = 0,395$ g/100 ml).

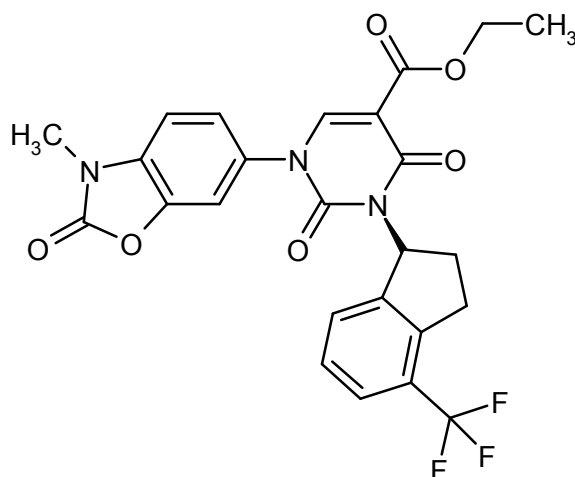
10 *Procedimiento B*: Se cargó inicialmente una solución de 5,0 g (15,1 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo, 6,73 g (25,7 mmol) de trifetilfosfina y 3,66 g (18,1 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A en atmósfera de argón en 240 ml de DMF/THF 2:1 (v/v) y se enfrió a -15°C . Se añadieron lentamente gota a gota 4,76 ml (24,15 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepasara -10°C . Al finalizar la adición, la mezcla se agitó a -10°C durante 1 h adicional, después se calentó a TA y se vertió en 1,3 l de agua. La mezcla se extrajo dos veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se liberaron del disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo (18 g) se purificó en dos etapas de cromatografía: en primer lugar usando una columna de 200 g de gel de sílice con diclorometano / acetona 97,5:2,5 como eluyente. Las fracciones que contenían productos resultantes se concentraron y el residuo se aplicó de nuevo a una columna de 200 g de gel de sílice. Se usaron 2,5 l de ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente para eluir impurezas adicionales, después el producto deseado se eluyó a partir de la columna con diclorometano / metanol 95: 5. Esto proporcionó 3,40 g (44 % del valor teórico) del compuesto del título con una pureza de aproximadamente el 95 % (el análisis por RMN mostró aproximadamente el 5 % de acetato de etilo). Se obtuvieron 920 mg adicionales por medio de una nueva purificación de una fracción mixta. Rendimiento total: 4,32 g (56 % del valor teórico)

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 516$ (M+H) $^+$.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,59 (dtd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,42 - 3,53 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 6,54 - 6,68 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 43

- 30 1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero S)



- 35 Se cargaron inicialmente 1,00 g (3,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A, 732 mg (3,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A y 1,35 g (5,13 mmol) de trifetilfosfina en 9 ml de THF y 18 ml de DMF y se añadieron gota a gota 951 μl (4,83 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Para el procesamiento, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo después con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con ácido clorhídrico 1 N, dos veces con solución 1 M de carbonato de sodio y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un

evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 590 mg (38 % del valor teórico) del compuesto del título.

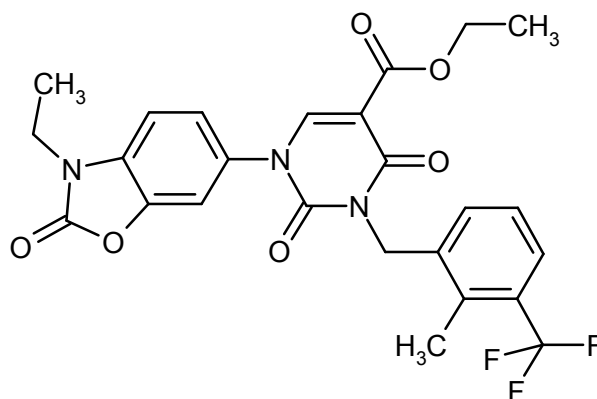
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,33 - 2,50 (m, 1H), 2,51 - 2,67 (m, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,29 (c, 2H), 6,55 - 6,68 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

HPLC analítica quiral (procedimiento 27): $R_t = 9,94$ min; aproximadamente el 93 % de ee

Ejemplo 44

10 1-(3-Etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



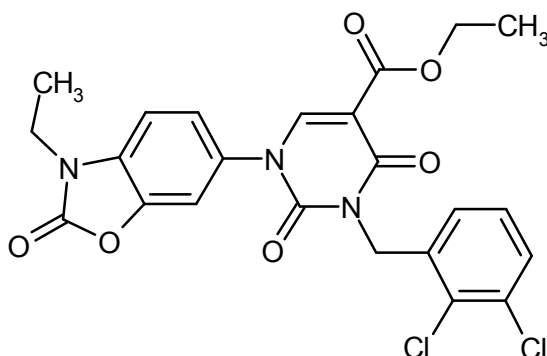
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 30A y 161 mg (0,64 mmol) de bromuro de 2-metil-3-(trifluorometil)bencilo, se obtuvieron 192 mg (64 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,90 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 45

20 3-(2,3-Diclorobencil)-1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 5 h. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 30A y 124 mg (0,64 mmol) de 1,2-dicloro-3-

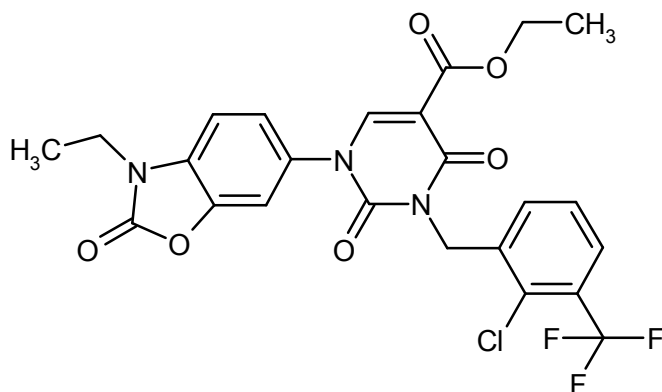
(clorometil)benceno, se obtuvieron 220 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,63 - 7,66 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

5 Ejemplo 46

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



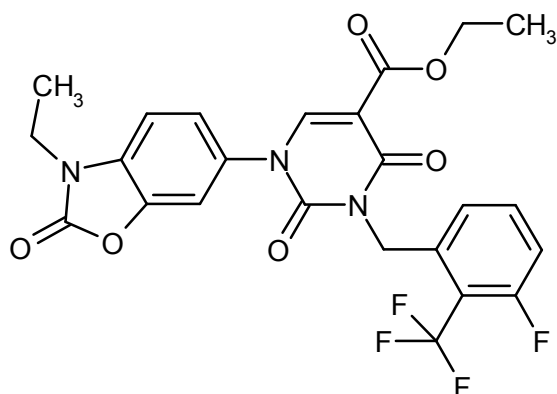
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 30A y 174 mg (0,63 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 209 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 538$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,42 - 7,56 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 47

1-(3-Etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



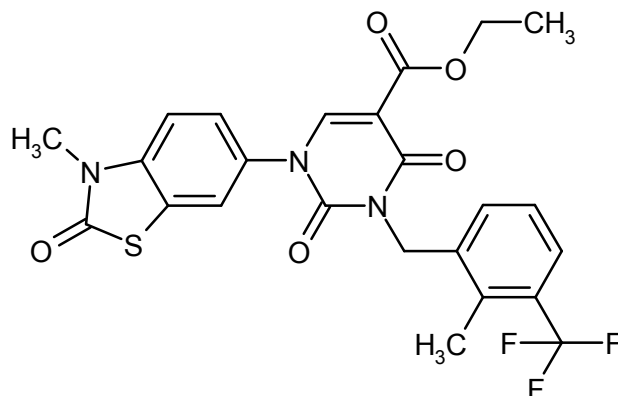
20 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 30A y 163 mg (0,63 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 159 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 48

5 1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



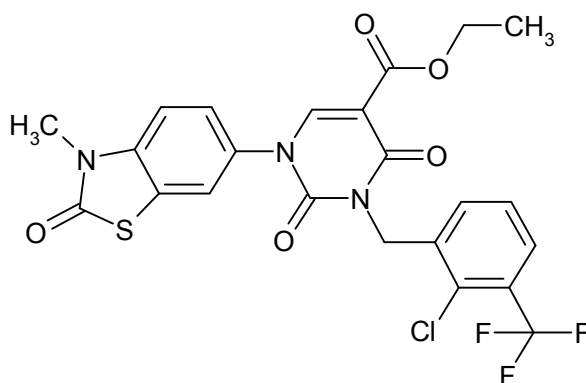
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 500 mg (1,44 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31A y 400 mg (1,58 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 392 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,11 min; m/z = 520 (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,45 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,88 - 7,91 (m, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 49

15 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



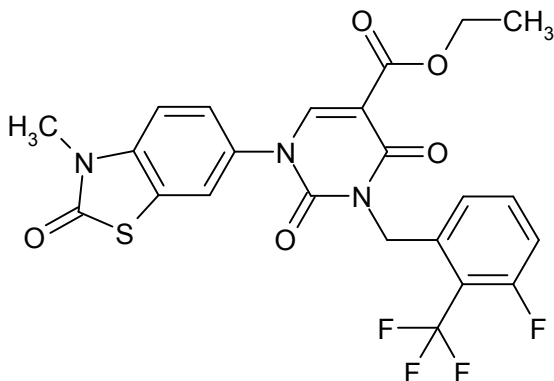
20 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 184 mg (0,53 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31A y 159 mg (0,58 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 216 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,11 min; m/z = 540 (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 7,88 - 7,90 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ejemplo 50

3-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



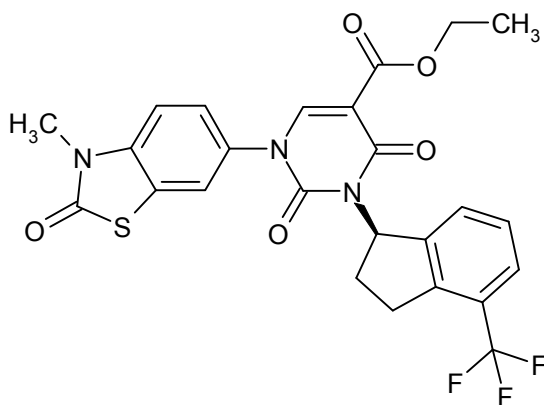
- 5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 200 mg (0,53 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31A y 149 mg (0,58 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 241 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 524$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,66 (c, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

Ejemplo 51

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



- 15 Se cargaron inicialmente 8,00 g (23,03 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31A, 5,12 g (25,33 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A y 10,27 g (39,15 mmol) de trietilfosfina en 317 ml de THF y 317 ml de DMF y se enfrió a 5 °C. Se añadieron en porciones 7,25 ml (36,85 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Para el procesamiento, se añadieron 200 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min. Se añadieron 400 ml de acetato de etilo. Después de agitar vigorosamente durante 10 minutos, la fase orgánica se retiró. La fase acuosa se extrajo una vez con 400 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 100 ml cada vez de una solución saturada de carbonato de sodio, después con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio, después se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con 400 ml de MTBE y se agitó con enfriamiento con un baño de hielo durante 30 min. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó dos veces con MTBE frío. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida
- 20
- 25

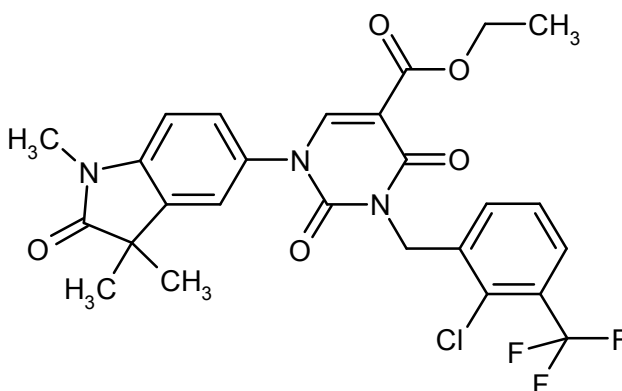
(ciclohexano/acetato de etilo 1:2 → 1:4). El producto obtenido de este modo se recrystalizó a partir de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 6,3 g (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 1H), 3,08 - 3,20 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 4,29 (c, 2H), 6,56 - 6,68 (m, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 52

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



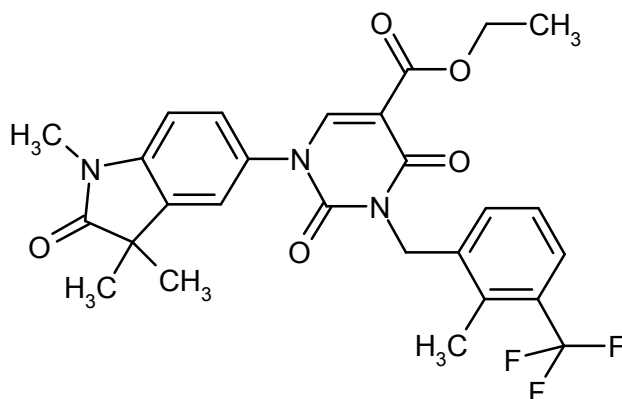
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 200 mg (0,56 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 59A y 168 mg (0,61 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 241 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 53

20 3-[2-Metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



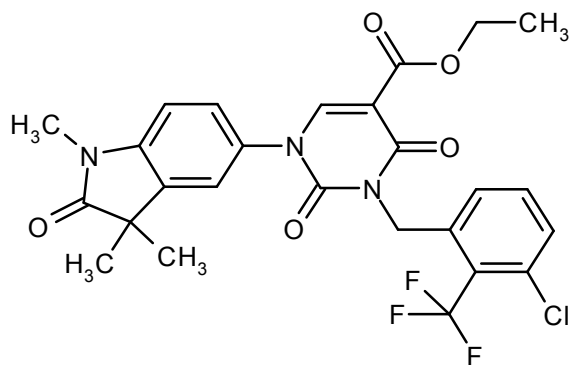
25 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 500 mg (1,39 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 59A y 389 mg (1,53 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 571 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ejemplo 54

- 5 3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



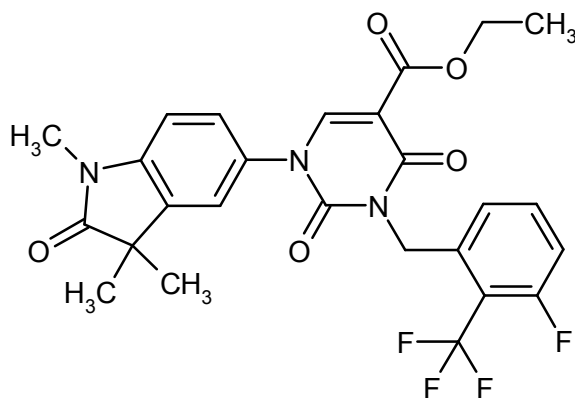
- 10 Se hicieron reaccionar 153 mg (0,42 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 59A de forma análoga al Ejemplo 37 con 198 mg (65 % de pureza, 0,47 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-(trifluorometil)benzene (preparación: véase el documento WO 2004/52858, página 149, Ejemplo 176). Para el procesamiento, la mezcla de reacción enfriada a TA se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se agitó con MTBE y el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con MTBE y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 109 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,21 (s ancho, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 55

- 20 3-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



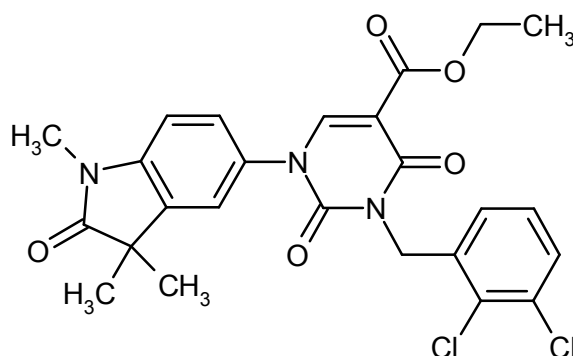
- 25 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 200 mg (0,56 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 59A y 158 mg (0,61 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benzene, se obtuvieron 247 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 534$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 56

- 5 3-(2,3-Diclorobencil)-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



- 10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 200 mg (0,56 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 59A y 120 mg (0,61 mmol) de 1,2-(dicloro)-3-(clorometil)benzene, se obtuvieron 230 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

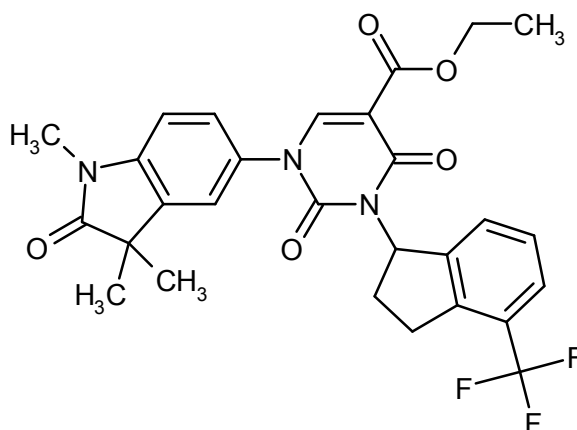
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,29 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,43 (s, 1H).

15

Ejemplo 57

2,4-Dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



- 20 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 8, con un tiempo de reacción de 2 días. Partiendo de 190 mg (0,51 mmol) de 2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 21A y 310 mg (1,03 mmol) de 1,3,3-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona del Ejemplo 68A, después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2), se obtuvo un total de 169 mg (60 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 25

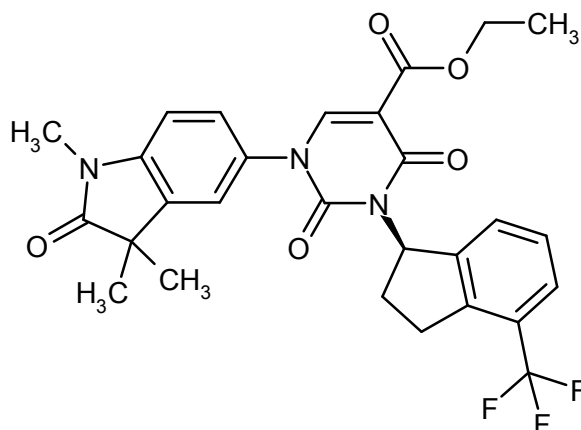
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,20 - 1,25 (m, 3H), 1,29 (s, 6H), 2,38 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,48 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,03 - 3,13 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,23 - 3,29 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal del agua), 4,18 (c, 2H), 6,33 - 6,56 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 8,33 (s, 1H).

5

Ejemplo 58

2,4-Dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



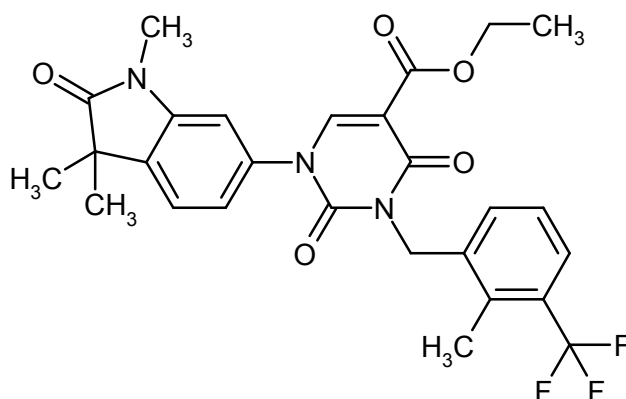
- 10 Se cargaron inicialmente 700 mg (1,96 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A, 515 mg (2,55 mmol) de (S)-4-trifluorometilindan-1-ol del Ejemplo 14A y 1,54 g (5,88 mmol) de trifenilfosfina en 20 ml de THF y 20 ml de DMF a -15 °C y se añadieron gota a gota 1,12 ml (5,68 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Para el procesamiento, la mezcla se enfrió de nuevo a -15 °C, se mezcló con 30 ml de ácido clorhídrico 1 N, se agitó a TA durante 10 min y después se enfrió con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, una vez con solución 1 M de carbonato de sodio y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 725 mg (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,37 - 2,50 (m, 1H), 2,58 (dtd, 1H), 3,08 - 3,18 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,47 (s ancho, 1H), 4,29 (c, 2H), 6,54 - 6,68 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (s ancho, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 59

- 25 3-[2-Metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



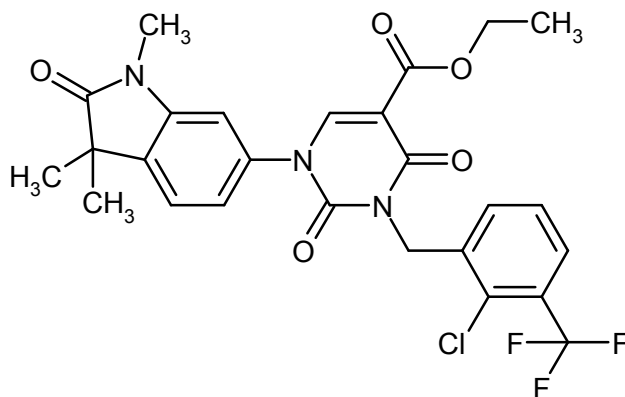
5 Se cargaron inicialmente 125 mg (0,35 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 64A en 3 ml de DMF. Se añadieron 97 mg (0,38 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, 97 mg (0,70 mmol) de carbonato de potasio y 6 mg (0,04 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA se añadió agua a la mezcla. El precipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de agua y ciclohexano y se secó en una cabina de secado a 50 °C. Esto proporcionó 134 mg (90 % de pureza, 65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 60

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



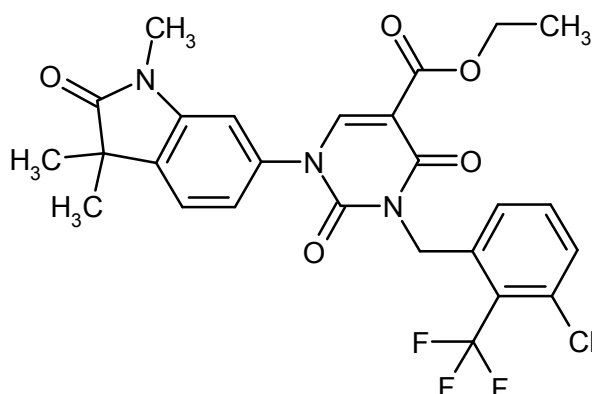
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 59. Partiendo de 125 mg (0,35 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 64A y 105 mg (0,38 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 182 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 1,31 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 61

3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



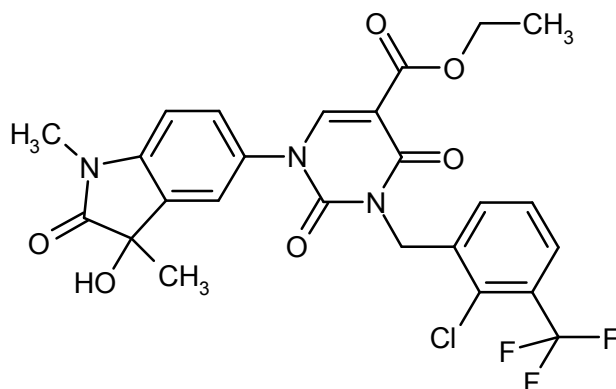
Se cargaron inicialmente 125 mg (0,35 mmol) de 2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 64A en DMF (3 ml). Se añadieron 161 mg (65 % de pureza, 0,38 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-(trifluorometil)benzeno, 96 mg (0,70 mmol) de carbonato de potasio y 6 mg (0,03 mmol) de yoduro de potasio. A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 2 h. La mezcla enfriada a TA se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se agitó con ciclohexano/acetato de etilo y el sólido precipitado se separó por filtración con succión y se secó a presión reducida. Esto proporcionó 133 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 550$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,22 (s ancho, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 62

15 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(3-hidroxi-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



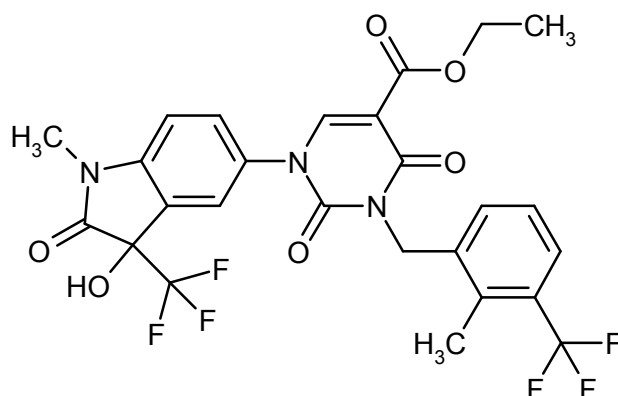
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 1 h. Partiendo de 105 mg (0,29 mmol) de 1-(3-hidroxi-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 72A y 88 mg (0,32 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benzeno, se obtuvieron 133 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 552$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,41 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ejemplo 63

25 1-[3-Hidroxi-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (racemato)



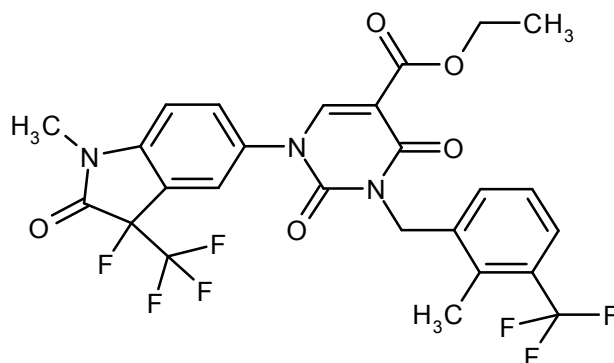
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 45 min. Partiendo de 200 mg (0,48 mmol) de 1-[3-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 69A y 134 mg (0,53 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de HPLC (procedimiento 8), se obtuvieron 76 mg (26 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 585$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 - 7,71 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).

10 Ejemplo 64

1-[3-Fluoro-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (racemato)



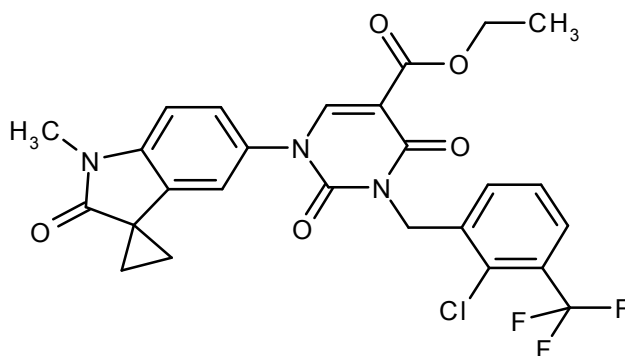
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 45 min. Partiendo de 90 mg (0,21 mmol) de 1-[3-fluoro-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 73A y 60 mg (0,23 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de HPLC (procedimiento 8), se obtuvieron 97 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 588$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

Ejemplo 65

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



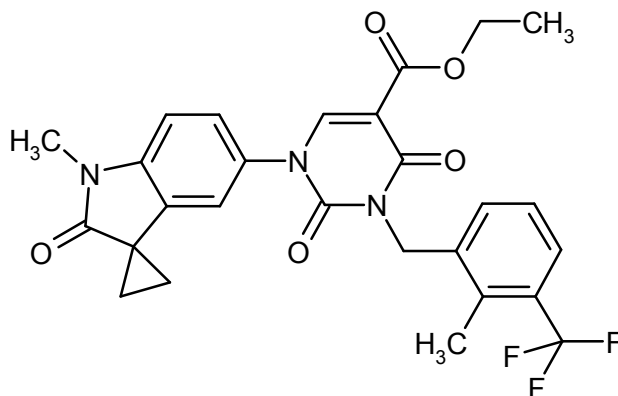
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 1 h. Partiendo de 120 mg (0,33 mmol) de 1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 63A y 101 mg (0,37 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 177 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 548$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,69 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 66

10 1-(1'-Metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



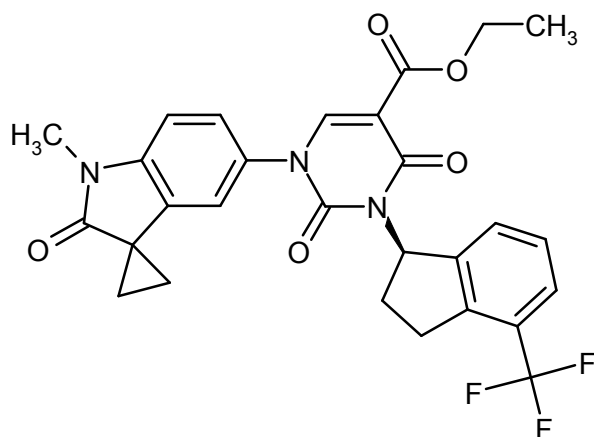
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 1,5 h. Partiendo de 120 mg (0,33 mmol) de 1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 63A y 94 mg (0,37 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 140 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 528$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,69 (m, 2H), 2,46 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,26 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ejemplo 67

1-(1'-Metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



Se cargaron inicialmente 8,00 g (22,5 mmol) de 1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 63A, 5,46 g (27,0 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol (del Ejemplo 14^a) y 10,0 g (38,26 mmol) de trifenilfosfina a TA en atmósfera de argón en THF/DMF 1:1 (215 ml). A esta mezcla se añadieron gota a gota, con agitación, 7,09 ml (36,02 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. Después de 1 h, se añadieron 1,2 g (4,51 mmol) adicionales de trifenilfosfina y 0,89 ml (4,51 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h adicionales. Con refrigeración con hielo, la mezcla se mezcló con 10 ml de ácido clorhídrico 1 M; después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con ácido clorhídrico 1 M, después dos veces con una solución saturada de carbonato de sodio y una vez con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó con 100 ml de MTBE y se dejó reposar durante toda la noche. El sólido formado se retiró por filtración y se descartó. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en un poco de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Esto proporcionó 7,81 g (59 % del valor teórico, 92 % de pureza por RMN) del compuesto del título.

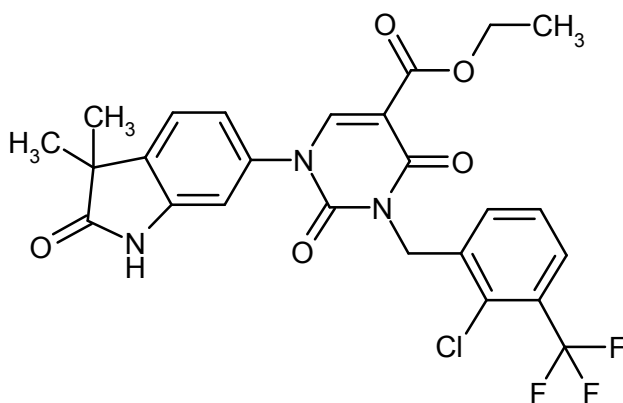
CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,49$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 1,54 - 1,61 (m, 2H), 1,69 - 1,81 (m, 2H), 2,35 - 2,49 (m, 1H), 2,51 - 2,66 (m, 1H), 3,05 - 3,21 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,39 - 3,54 (m, 1H), 4,28 (c, 2H), 6,54 - 6,67 (m, 1H), 6,80 (s ancho, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Rotación óptica específica: $\alpha_D^{20} = +131,7^\circ$, (cloroformo, $c = 0,405$ g/100 ml).

Ejemplo 68

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



A una solución de 629 mg (1,83 mmol) de 1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 65A en 10 ml de DMF se añadieron 551 mg (2,02 mmol) de 1-

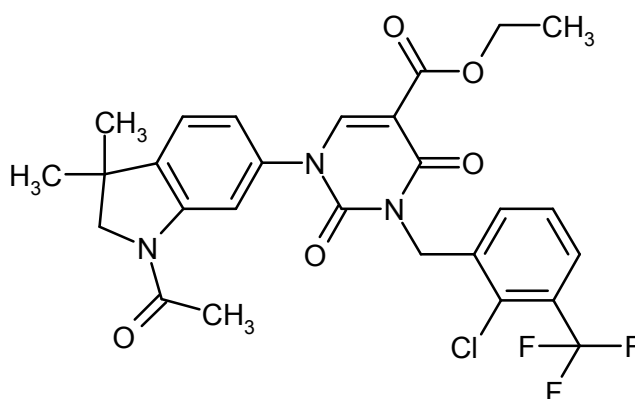
(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, 506 mg (3,66 mmol) de carbonato de potasio y 30 mg (0,18 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y el precipitado formado se separó por filtración con succión y se lavó con agua. El producto bruto obtenido de este modo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/metanol, 98:2). Esto proporcionó 371 mg (88 % de pureza, 33 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; EM (ESIpos): $m/z = 536$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (s, 3H), 1,28 (s, 6H), 4,19 (c, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

10 Ejemplo 69

1-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



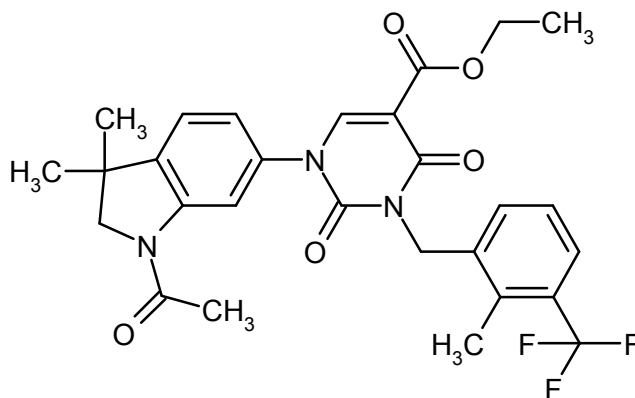
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 2 h. Partiendo de 200 mg (0,53 mmol) de 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 66A y 162 mg (0,59 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 228 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 564$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,19 (c, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 70

1-(1-Acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de

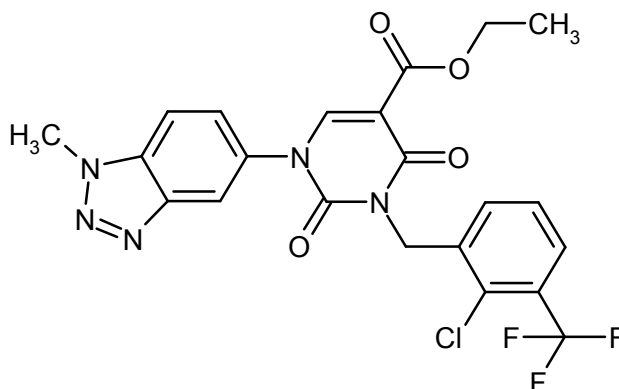
2 h. Partiendo de 200 mg (0,53 mmol) de 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 66A y 149 mg (0,59 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 253 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 544$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,19 (c, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 71

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



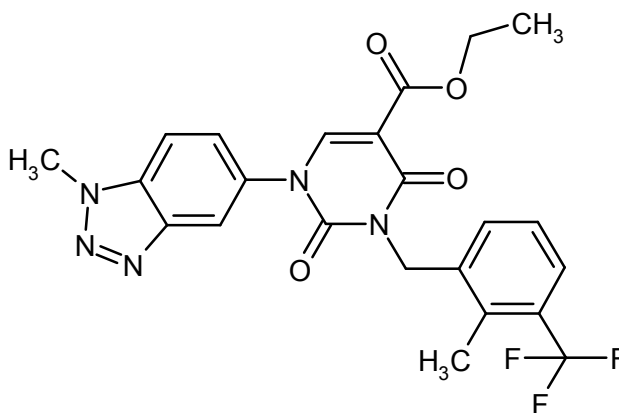
- 10 Se cargaron inicialmente 162 mg (0,51 mmol) de 1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 74A en 6,5 ml de DMF. Se añadieron 155 mg (0,56 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, 142 mg (1,03 mmol) de carbonato de potasio y 9 mg (52 μ mol) de yoduro de potasio y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a TA se añadió agua a la mezcla. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con un poco de agua y MTBE y se secó en una cabina de secado a 50 °C. Esto proporcionó 149 mg (95 % de pureza, 54 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 508$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 4,21 (c, 2H), 4,37 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,99 - 8,02 (m, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,61 (s, 1H).

20 Ejemplo 72

1-(1-Metil-1H-benzotriazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 71. Partiendo de 162 mg (0,51

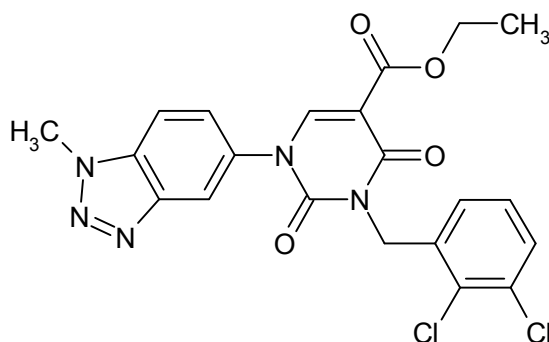
mmol) de 1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 74A y 143 mg (0,56 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 152 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,47 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 4,20 (c, 2H), 4,37 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,32 - 8,34 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 73

3-(2,3-Diclorobencil)-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



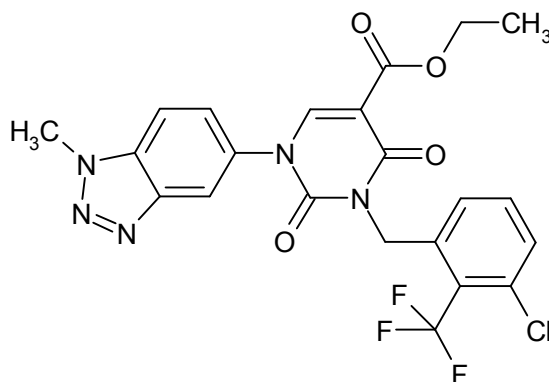
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 71. Partiendo de 162 mg (0,51 mmol) de 1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 74A y 136 mg (0,56 mmol) de bromuro de 2,3-diclorobencilo, se obtuvieron 188 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,99$ min; $m/z = 474$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 4,37 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 74

20 3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



25 Se cargaron inicialmente 162 mg (0,51 mmol) de 1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 74A en DMF (6 ml) y se añadieron 238 mg (65 % de pureza, 0,56 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno, 142 mg (1,03 mmol) de carbonato de potasio y 8 mg (0,05 mmol) de yoduro de potasio. A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. La mezcla enfriada a TA se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron

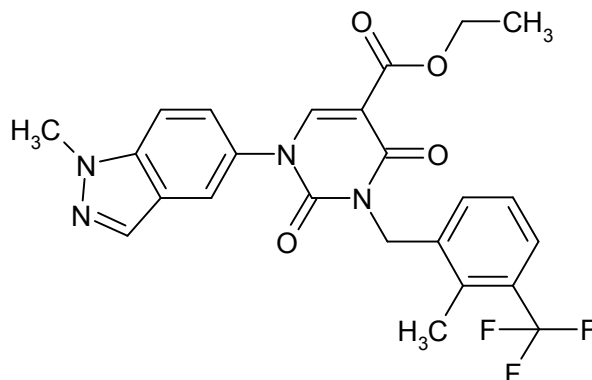
y se concentraron. El residuo se agitó con ciclohexano/acetato de etilo y el sólido precipitado se separó por filtración con succión y se secó a presión reducida. Esto proporcionó 115 mg (43 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 508$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 4,21 (c, 2H), 4,37 (s, 3H), 5,23 (s ancho, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 75

1-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



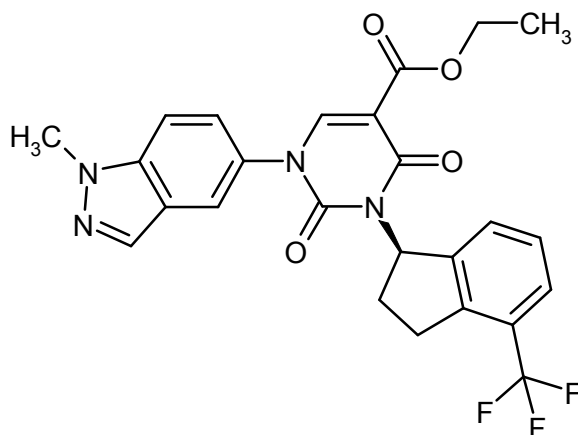
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 2 h. Partiendo de 200 mg (0,63 mmol) de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 75A y 177 mg (0,70 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benzene, se obtuvieron 254 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 76

1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



20 Se cargaron inicialmente 200 mg (0,63 mmol) de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 75A y 500 mg (1,90 mmol) de trifenilfosfina en THF/DMF 1:1 (8,4 ml) en atmósfera de argón y se enfriaron a -30 °C. Se añadieron gota a gota 257 ml (1,27 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y una solución de 154 mg (0,76 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A en 1 ml de THF. La mezcla

de reacción se agitó a TA durante 16 h. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se enfrió a -40 °C, se mezcló con ácido clorhídrico 1 M, se calentó a TA y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó

5

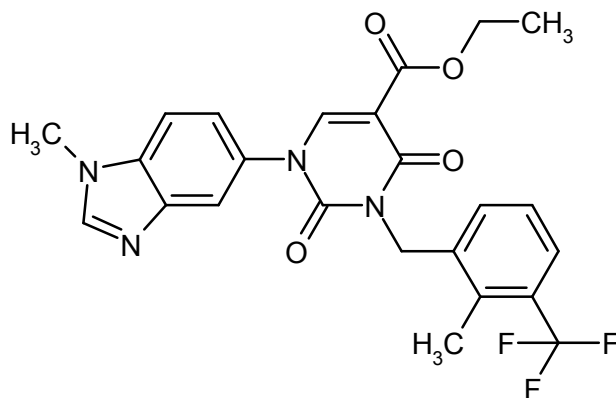
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 499$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,35 (c, 2H), 6,61 - 6,77 (m, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H, oculto parcialmente por la señal de CDCl₃), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

10 Rotación óptica específica: $\alpha_D^{20} = +146,6^\circ$, (cloroformo, c = 0,405 g/100 ml).

Ejemplo 77

1-(1-Metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



15 Se cargaron inicialmente 1,00 g (3,18 mmol) de 1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 76A en DMF (8 ml) y se añadieron 886 mg (3,50 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, 879 mg (6,36 mmol) de carbonato de potasio y 53 mg (0,32 mmol) de yoduro de potasio. A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. La mezcla

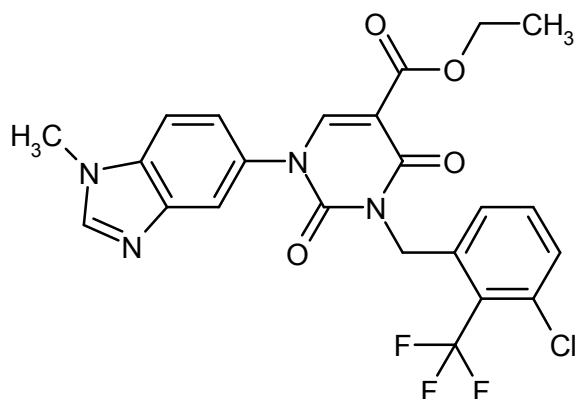
20 enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con etanol/MTBE y se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 1,06 g (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,93$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 78

25 3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



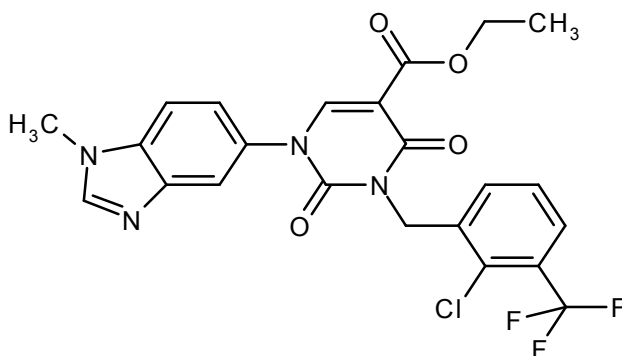
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 77. Partiendo de 200 mg (0,63 mmol) de 1-(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 76A y 295 mg (65 % de pureza, 0,70 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 82 mg (26 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 79

10 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



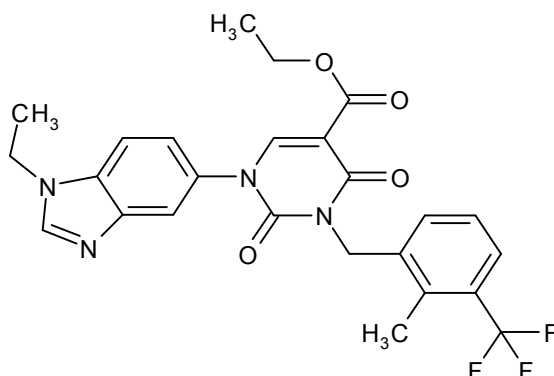
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 77. Partiendo de 200 mg (0,63 mmol) de 1-(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 76A y 191 mg (0,70 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8), se obtuvieron 153 g (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,49 (s, 1H).

20 Ejemplo 80

1-(1-Etil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



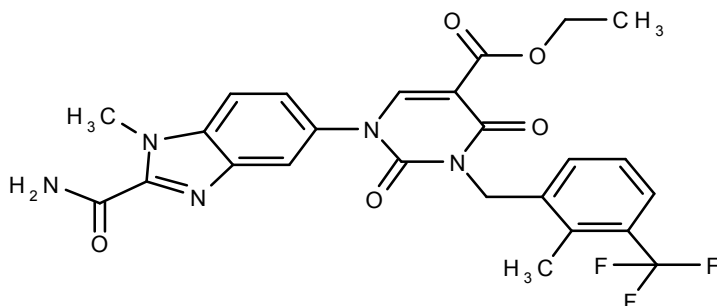
Se cargaron inicialmente 122,5 mg (0,37 mmol) de 1-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 46A y 103 mg (0,41 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno en DMF (4 ml) y se añadieron 103 mg (0,74 mmol) de carbonato de potasio y 6 mg (0,04 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 h, después se llevó a TA y se mezcló con agua. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y MTBE y se secó a presión reducida a 50 °C durante toda la noche. Esto proporcionó 38 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,33 (c, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,31 - 7,46 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 81

1-(2-Carbamoil-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



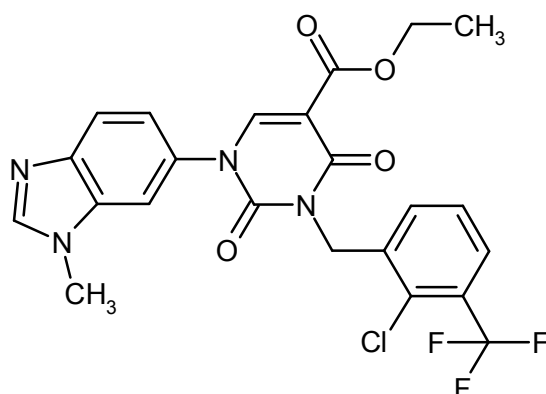
Se cargaron inicialmente 158 mg (0,44 mmol) de 1-(2-carbamoil-1-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 81A en DMF (3 ml) y se añadieron 123 mg (0,48 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, 122 mg (0,88 mmol) de carbonato de potasio y 7 mg (0,04 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se mezcló con agua y el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El filtrado remanente se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se separaron por filtración y se concentraron. El residuo se combinó con el sólido aislado previamente y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 131 mg (54 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,47 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 4,16 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,53 - 7,63 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (s ancho, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,32 (br, s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 82

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



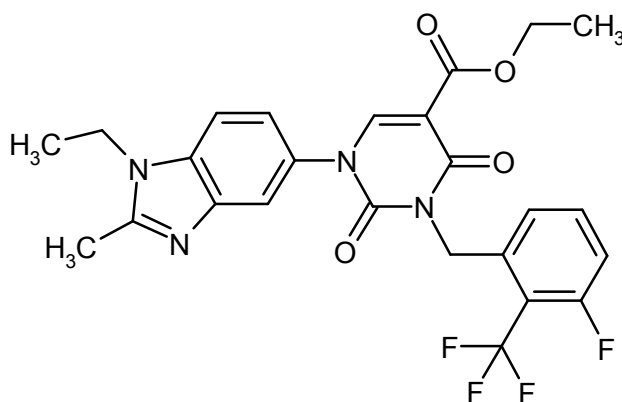
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 80. El tiempo de reacción fue de 1 h. Partiendo de 150 mg (0,47 mmol) de 1-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 82A y 143 mg (0,52 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2) se obtuvieron 110 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,92$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

10 Ejemplo 83

1-(1-Etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Se cargaron inicialmente 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 117A en DMF (7 ml) y se mezclaron con 165 mg (0,64 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, 161 mg (1,17 mmol) de carbonato de potasio y 10 mg (0,06 mmol) de yoduro de potasio. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se mezcló con agua y el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/metanol 30:1). Esto proporcionó 153 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

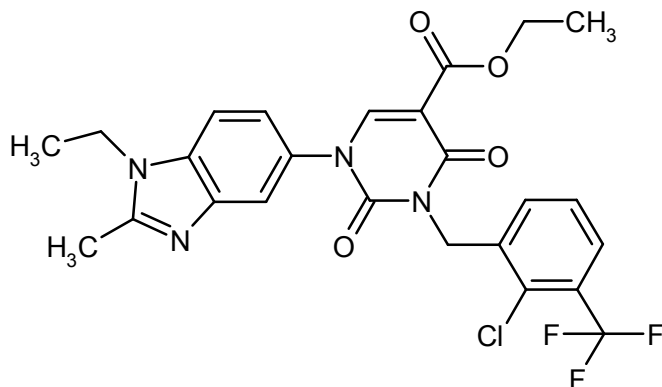
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,85$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,28 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,61 - 7,70 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 8,44 - 8,50 (m, 1H).

Ejemplo 84

25 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

carboxilato de etilo



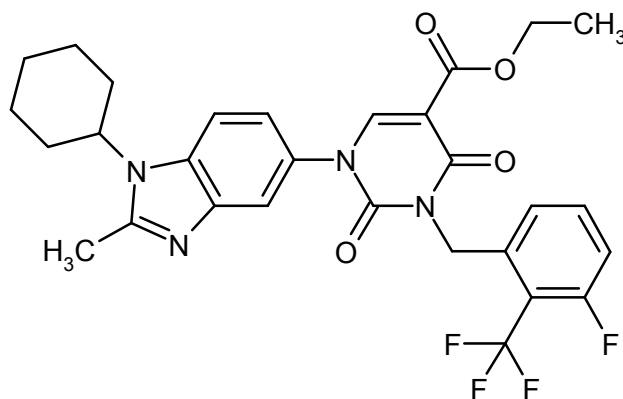
- 5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 83. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1-etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del [Ejemplo 117A](#) y 175 mg (0,63 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)bencono, se obtuvieron 114 mg (36 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,89$ min; $m/z = 535$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,27 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

10 [Ejemplo 85](#)

1-(2-Ciclohexil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



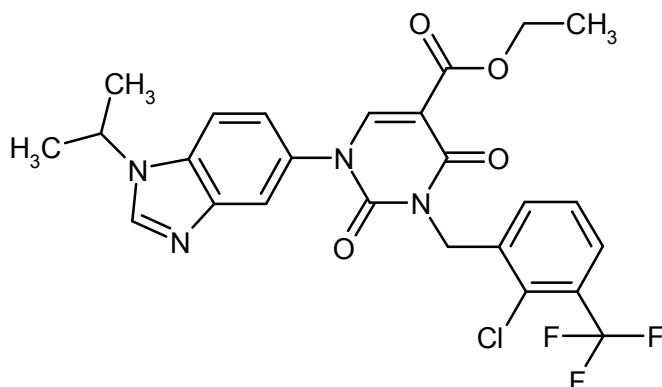
- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 83. Partiendo de 200 mg (0,50 mmol) de 1-(1-ciclohexil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del [Ejemplo 118A](#) y 142 mg (0,55 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)bencono, se obtuvieron 90 mg (30 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,34 - 1,57 (m, 3H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,82 - 1,92 (m, 4H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,26 - 4,37 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

[Ejemplo 86](#)

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)benzil]-1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



5 La preparación del compuesto del título fue análoga al Ejemplo 83. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 51A y 175 mg (0,64 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 50:1), se obtuvieron 64 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título.

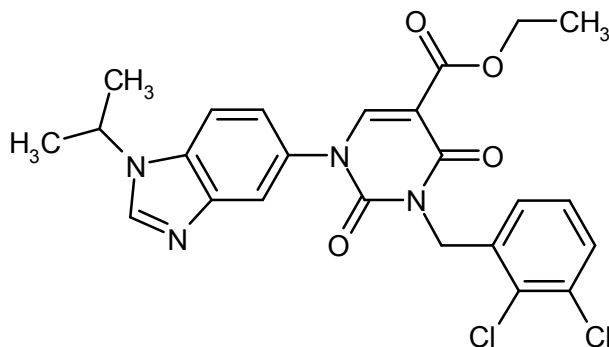
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 535$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 4,19 (c, 2H), 4,82 (spt, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

10

Ejemplo 87

3-(2,3-Diclorobencil)-1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



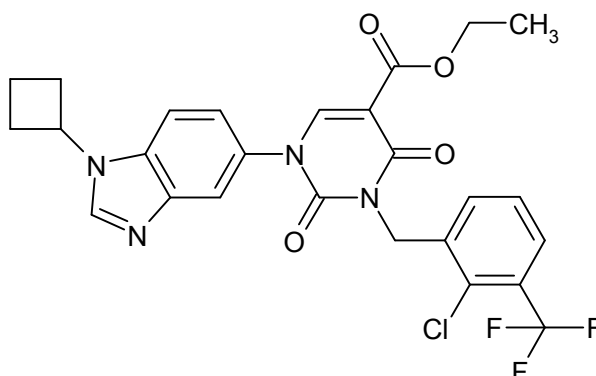
15 La preparación del compuesto del título fue análoga al Ejemplo 83. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 51A y 154 mg (0,64 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-diclorobenceno, después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 50:1), se obtuvieron 83 mg (28 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 4,19 (c, 2H), 4,82 (spt, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,49 (s, 2H).

Ejemplo 88

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-ciclobutil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



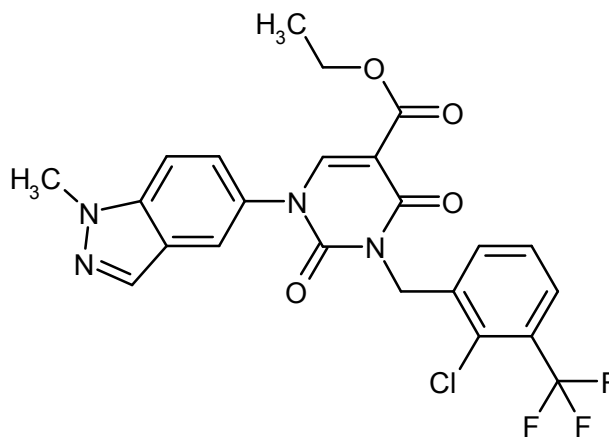
La preparación del compuesto del título fue análoga al Ejemplo 83, usando 200 mg (0,56 mmol) de 1-(1-ciclobutil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 41A y 169 mg (0,62 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y MTBE y se secó a 50 °C a presión reducida durante toda la noche. El sólido se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol, 70:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se sometió a extracción con agitación en etanol, se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 141 mg (42 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 2,56 (s, 4H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 4,20 (c, 2H), 5,04 (quin, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 89

15 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



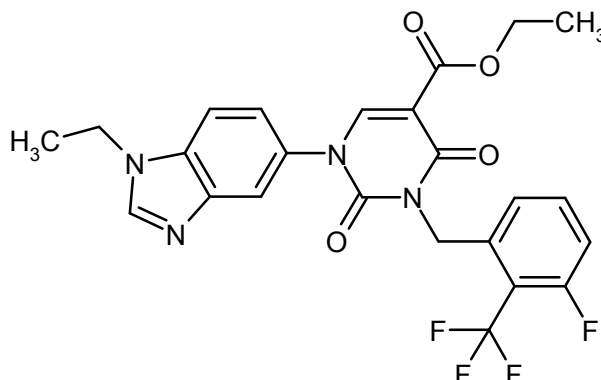
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 80. Partiendo de 200 mg (0,63 mmol) de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 75A y 191 mg (0,70 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 228 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,74 - 7,84 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

25 Ejemplo 90

1-(1-Etil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



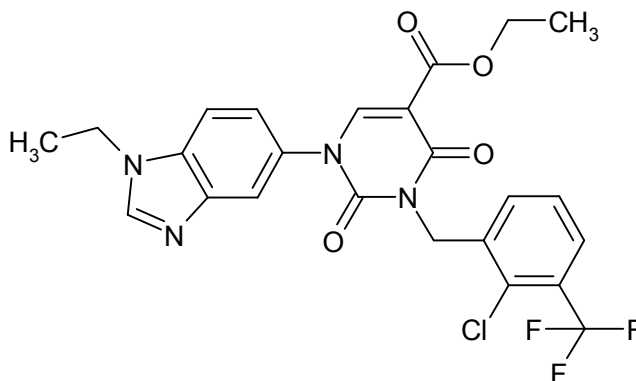
- 5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. Partiendo de 122,5 mg (0,37 mmol) de 1-(1-etil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 46A y 105 mg (0,41 mmol) de 1-(bromometil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 73 mg (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,92$ min; $m/z = 505$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 4,33 (c, 2H), 5,21 (s ancho, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,67 (c, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ejemplo 91

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-etil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



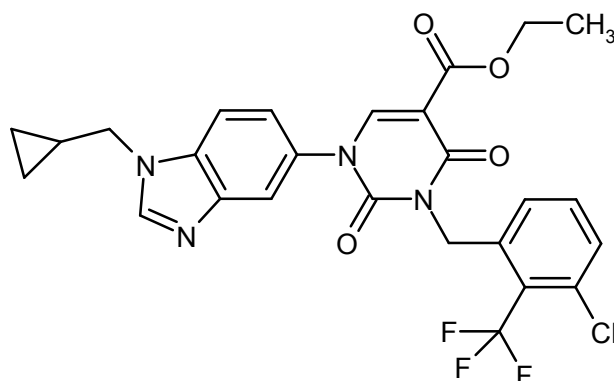
- 15 La preparación del compuesto del título fue análoga al Ejemplo 80. Partiendo de 122,5 mg (0,37 mmol) de 1-(1-etil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 46A y 112 mg (0,41 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de HPLC ultrarrápida (diclorometano/metanol 30:1), se obtuvieron 52 mg (27 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 4,20 (c, 2H), 4,34 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 92

3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



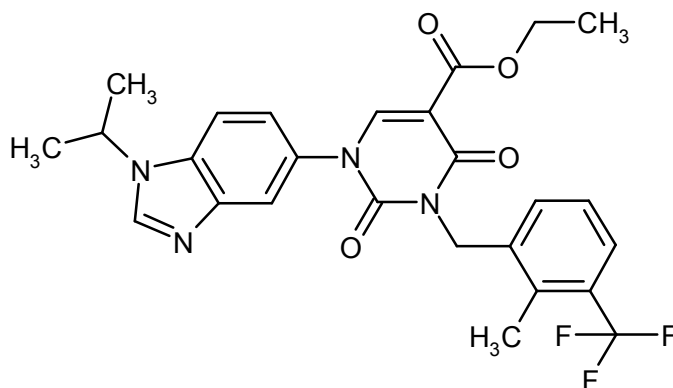
Se cargaron inicialmente 200 mg (0,56 mmol) de 1-(1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 56A en 7,1 ml de DMF. Se añadieron 156 mg (1,13 mmol) de carbonato de potasio, 9 mg (0,05 mmol) de yoduro de potasio y 261 mg (65 % de pureza, 0,62 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se agitó en etanol y el sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se secó en la bomba de alto vacío. Esto proporcionó 137 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol, 50:1). De este modo fue posible aislar 56 g adicionales del compuesto del título (rendimiento total: 61 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,40 - 0,48 (m, 2H), 0,51 - 0,58 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,27 - 1,37 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,56 - 7,68 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

Ejemplo 93

1-(1-Isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



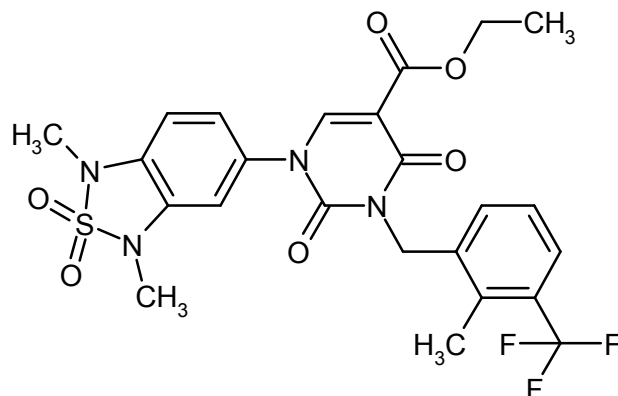
La preparación del compuesto del título fue análoga al Ejemplo 80. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 51A y 162 mg (0,64 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de HPLC ultrarrápida (diclorometano/metanol 50:1), se obtuvieron 90 mg (29 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 1,56 (d, 6H), 2,46 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 4,82 (spt, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,48 (d, 2H).

Ejemplo 94

1-(1,3-Dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



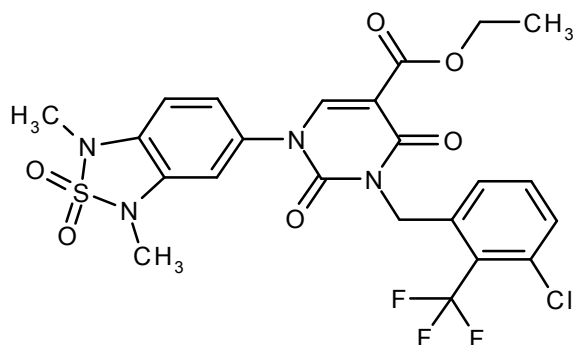
- 5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 2 h. Partiendo de 160 mg (0,42 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A y 117 mg (0,46 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 195 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 553$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 95

3-[3-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 2 h. Partiendo de 160 mg (0,42 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A y 194 mg (65 % de pureza, 0,46 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno (preparación: véase el documento WO 2004/52858, página 149, Ejemplo 176), después de purificación adicional por medio de cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 250:1), se obtuvieron 120 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

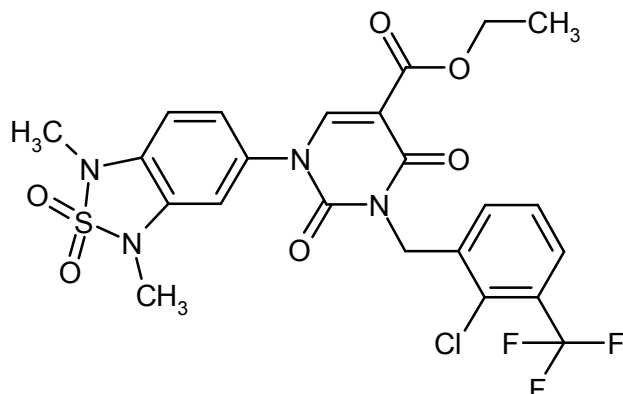
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,21 (s ancho, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 96

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



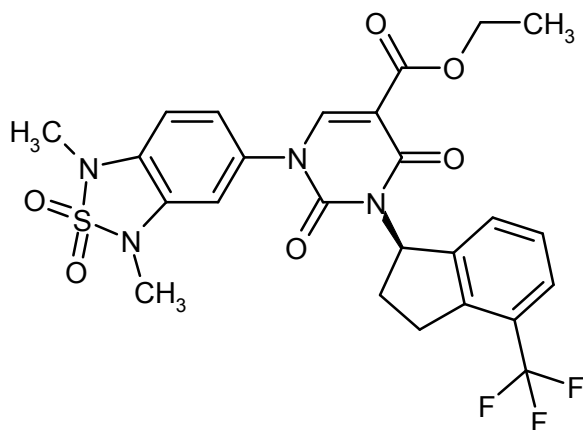
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. Partiendo de 160 mg (0,42 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A y 126 mg (0,46 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 167 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 573$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

10 Ejemplo 97

1-(1,3-Dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



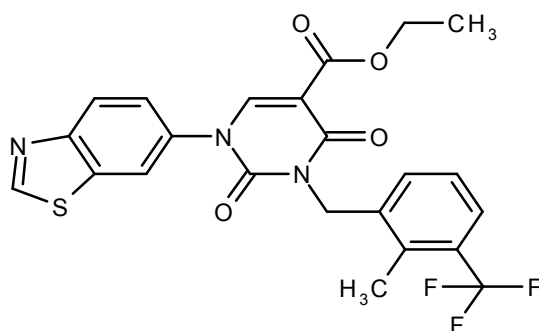
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 42 (procedimiento A). Partiendo de 200 mg (0,52 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 87A y 127 mg (0,63 mmol) de (1S)-4-(troclorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A, se obtuvieron 149 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 565$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,35 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,22 - 3,27 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 6,31 - 6,59 (m, 1H), 7,09 - 7,31 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 98

1-(1,3-Benzotriazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



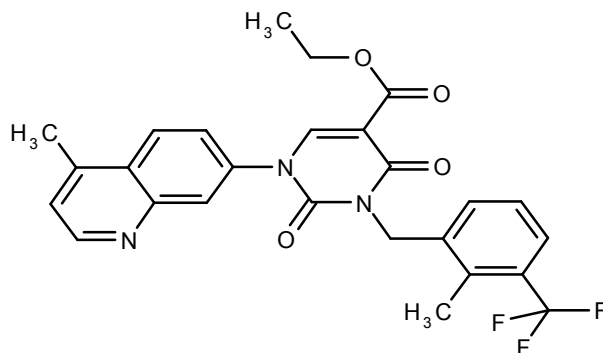
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 80. Partiendo de 200 mg (0,63 mmol) de 1-(1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 88A y 175 mg (0,69 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)bencono, se obtuvieron 204 mg (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ejemplo 99

10 1-(4-Metilquinolin-7-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



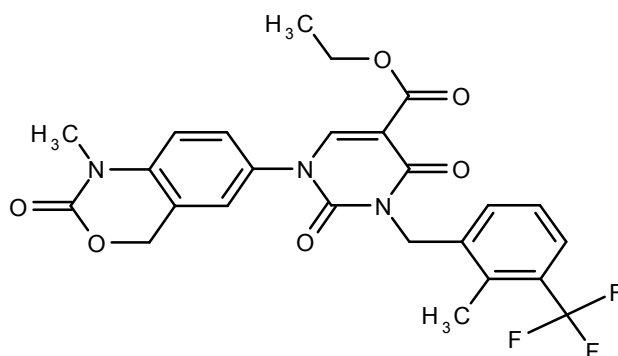
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 80. Partiendo de 200 mg (0,61 mmol) de 1-(4-metilquinolin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 93A y 171 mg (0,67 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)bencono, se obtuvieron 230 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 498$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,81 (m, 1H), 8,22 - 8,27 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,85 (d, 1H).

20 Ejemplo 100

1-(1-Metil-2-oxo-1,4-dihidro-3,1-benzoxazin-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



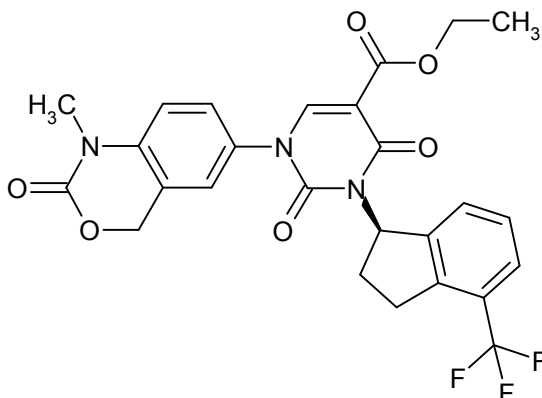
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. El tiempo de reacción fue de 16 h. Partiendo de 200 mg (0,57 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 92A y 161 mg (0,63 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benzeneo, se obtuvieron 255 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal de agua), 4,20 (c, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,30 - 7,41 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

10 Ejemplo 101

1-(1-Metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 67. Partiendo de 200 mg (0,56 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 92A y 140 mg (0,69 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del ejemplo 14A, después de purificación por medio de HPLC (procedimiento 8), se obtuvieron 160 mg (51 % del valor teórico) del compuesto del título.

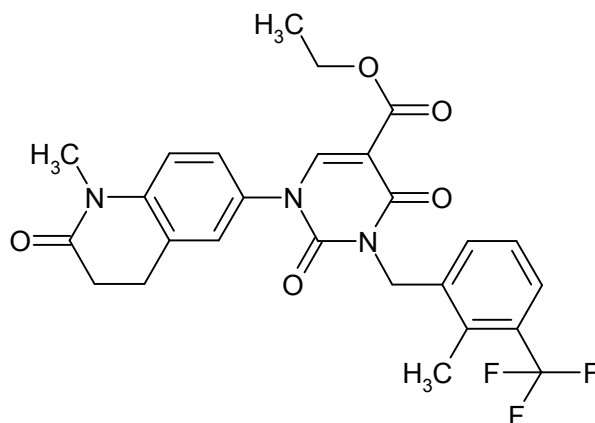
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 4,36 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,61 - 6,73 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (d, 3H, oculto parcialmente por la señal de CHCl₃), 7,47 (d, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H).

Rotación óptica específica: $\alpha_D^{20} = +124,4^\circ$, (cloroformo, $c = 0,360$ g/100 ml).

Ejemplo 102

3-(2-Cloro-3-(trifluorometil)encil)-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



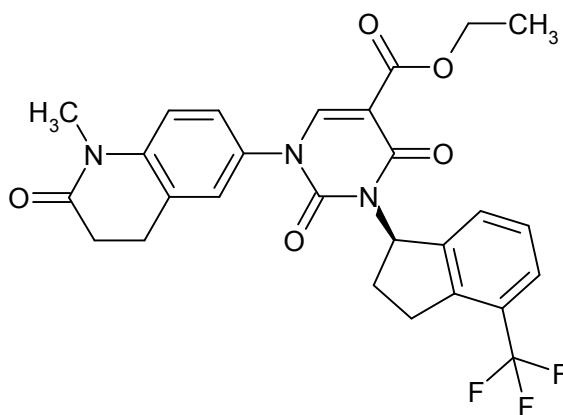
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 80. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 91A y 162 mg (0,64 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, se obtuvieron 267 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 103

10 1-(1-Metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



15 Se cargaron inicialmente 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 91A y 475 mg (1,81 mmol) de trifenilfosfina en THF/DMF 1:1 (7,6 ml) en atmósfera de argón. Se añadieron gota a gota 235 ml (1,16 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo y después 141 mg (0,69 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. Para el procesamiento, la mezcla se mezcló con ácido clorhídrico 1 M y se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 125 mg (40 % del valor teórico) del compuesto del título.

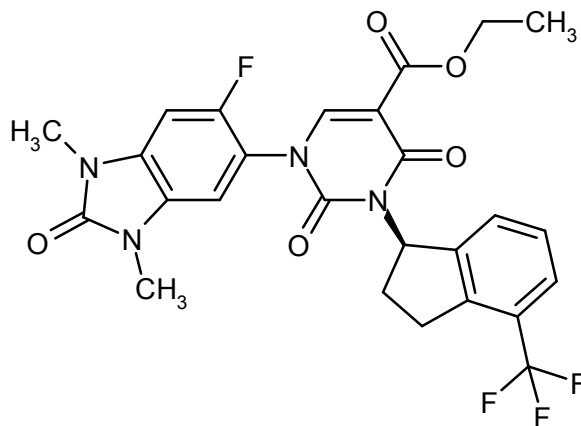
20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 528$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 2,67 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,46 - 3,58 (m, 1H), 4,36 (c, 2H), 6,62 - 6,74 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

Rotación óptica específica: $\alpha_D^{20} = +128,5^\circ$, (cloroformo, $c = 0,415 \text{ g/100 ml}$).

Ejemplo 104

1-(6-Fluoro-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



5

Se cargaron inicialmente 200 mg (0,55 mmol) de 1-(6-fluoro-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 95A y 434 mg (1,66 mmol) de trifenilfosfina en THF/DMF 1:1 (7,3 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a -30°C . Se añadieron gota a gota 218 μl (1,10 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo, después una solución de 134 mg (0,66 mmol) de (1S)-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 14A en 3 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó a TA durante 30 min. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C , se mezcló con 5 ml de ácido clorhídrico 1 M, después se extrajo a TA con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente dos veces con ácido clorhídrico 1 M y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se sometió a extracción con agitación con etanol y el sólido precipitado se separó por filtración con succión y se descartó. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio, se disolvió en un poco de diclorometano y se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (eluyente: diclorometano/metanol 120:1 \rightarrow 20:1). El producto resultante se secó a AV, después se agitó en 10 ml de ciclohexano/acetato de etilo 1:1. El sólido se retiró por filtración y se secó a AV. Esto proporcionó 146 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

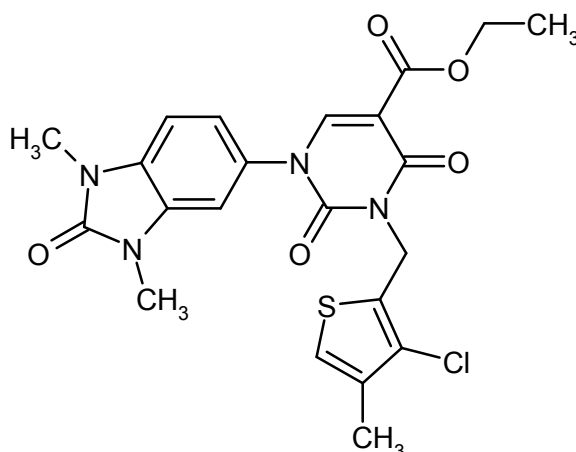
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10 \text{ min}$; $m/z = 547 \text{ (M+H)}^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 2,52 - 2,53 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 6,37 - 6,57 (m, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 105

3-[(3-Cloro-4-metil-2-tienil)metil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo

25



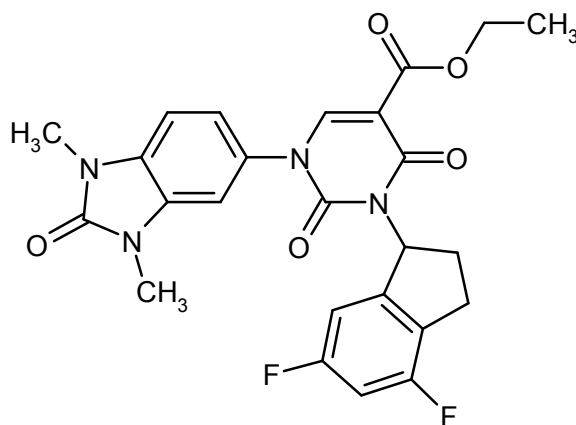
Se añadieron gota a gota 45 μ l (0,23 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a una solución, cargada inicialmente en atmósfera de argón, de 33 mg (0,20 mmol) de (3-cloro-4-metil-2-tienil)metanol del Ejemplo 96A y 74 mg (0,28 mmol) en 2 ml de THF anhidro a TA. Después de 5 min, se añadieron 65 mg (0,18 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Para el procesamiento, se añadieron tres gotas de ácido clorhídrico 1 M y la mezcla de reacción total se separó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Las fracciones que contenían producto se concentraron en un evaporador rotatorio y el residuo se agitó en dietiléter. El sólido se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 26 mg (26 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,30 (s, 3H, oculto parcialmente por la señal de agua), 3,37 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,14 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 106

3-(4,6-Difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



Se añadieron gota a gota 229 μ l (1,16 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a una solución, cargada inicialmente en atmósfera de argón a -40 °C, de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 457 mg (1,74 mmol) de trifenilfosfina en 16 ml de THF/DMF 1:1. Se añadieron 128 mg (1,16 mmol) de 4,6-difluoroindan-1-ol del Ejemplo 97A. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó adicionalmente durante toda la noche. Para el procesamiento, con enfriamiento con hielo, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 min, después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio, después con una solución saturada de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC

preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 178 mg (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

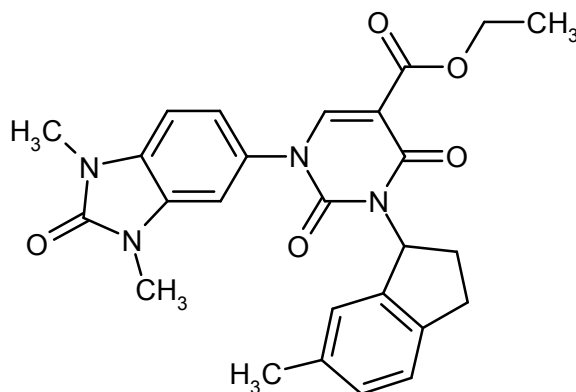
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 497$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,35 - 2,48 (m, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 3,02 - 3,16 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,25 - 6,55 (m, 1H), 6,93 - 7,08 (m, 2H), 7,13 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,45 (m, 1H), 8,33 (s, 1H).

5

Ejemplo 107

1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



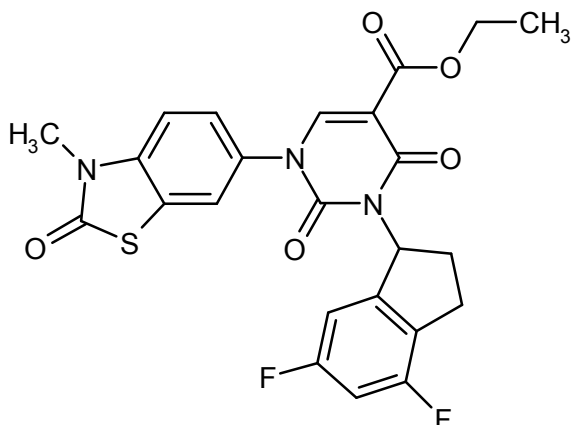
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 106. Partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 112 mg (0,75 mmol) de 6-metilindan-1-ol del Ejemplo 100A, se obtuvieron 130 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,79 - 2,91 (m, 1H), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 6,24 - 6,51 (m, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,14 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,47 (m, 1H), 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 108

20 3-(4,6-Difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



La preparación del compuesto del título se realizó de modo análogo al Ejemplo 103, pero con un tiempo de reacción de 1 h, partiendo de 200 mg (0,57 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31A y 127 mg (0,74 mmol) de 4,6-difluoroindan-1-ol del

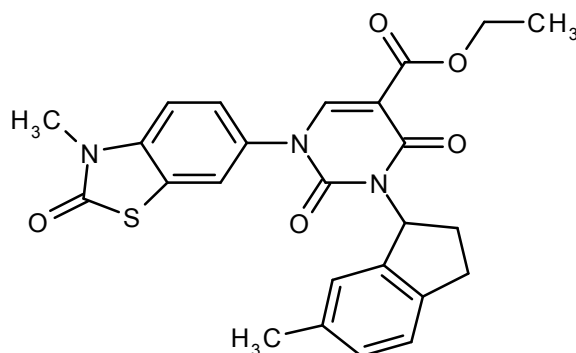
Ejemplo 97A. El producto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 173 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,35 - 2,48 (m, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 3,00 - 3,15 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,27 - 6,52 (m, 1H), 6,93 - 7,07 (m, 2H), 7,39 - 7,65 (m, 2H), 7,76 - 7,92 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

Ejemplo 109

3-(6-Metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



10

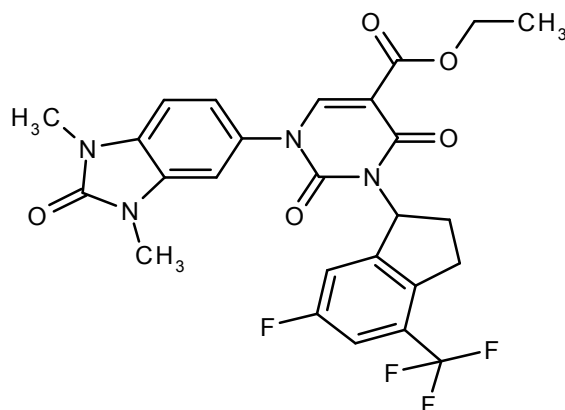
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 108. Partiendo de 200 mg (0,57 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31A y 111 mg (0,74 mmol) de 6-metilindan-1-ol del Ejemplo 100A, se obtuvieron 131 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 478$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 2H), 2,79 - 2,91 (m, 1H), 3,01 - 3,17 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 6,21 - 6,51 (m, 1H), 6,91 - 7,02 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,92 (m, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 110

20 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



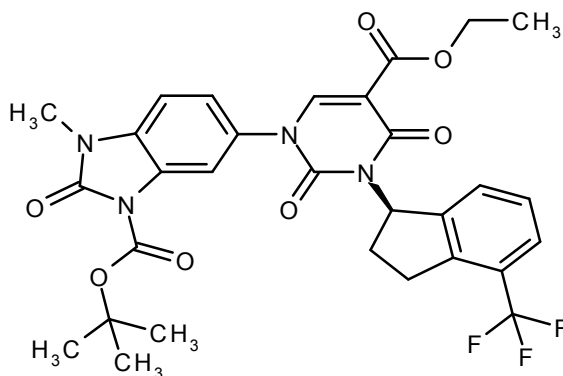
25 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 108. Partiendo de 60 mg (0,17 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2A y 50 mg (0,22 mmol) de 6-fluoro-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 98A, se obtuvieron 68 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,38$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,48 - 2,60 (m, 1H), 2,95 - 3,07 (m, 1H), 3,26 - 3,40 (m, 7H), 4,21 (c, 2H), 6,47 - 6,57 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 3H), 7,08 - 7,17 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

5 Ejemplo 111

6-[5-(Etoxicarbonil)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (enantiómero R)



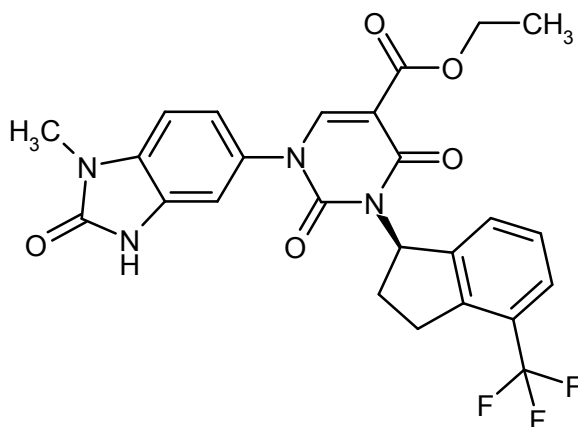
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 108 con refrigeración con baño de hielo inicial. Partiendo de 2,50 g (5,80 mmol) de 6-[5-(etoxicarbonil)-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il]-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxilato de terc-butilo del Ejemplo 101A y 1,29 g (6,39 mmol) de 4-(trifluorometil)indan-1-ol (enantiómero S) del Ejemplo 14A, se obtuvieron 2,29 g (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 615$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 1,56 (s, 9H), 2,35 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 3,32 (s ancho, 3H), 4,18 (c, 2H), 6,33 - 6,59 (m, 1H), 7,26 - 7,45 (m, 3H), 7,46 - 7,58 (m, 2H), 7,77 - 7,96 (m, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 112

20 1-(1-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



25 Se agitaron 2,29 g (3,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 111 en 50 ml de diclorometano y 50 ml de ácido trifluoroacético a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con acetato de etilo y una solución de carbonato de sodio 1 M. La fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador

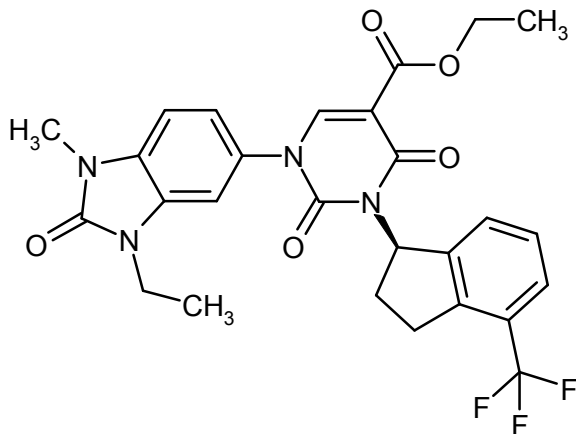
rotatorio. El residuo se secó a AV. Esto proporcionó 1,66 g (84% del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,34 - 2,55 (m, 2H), 3,01 - 3,15 (m, 1H), 3,21 - 3,33 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 6,46 (m ancho, 1H), 7,06 - 7,23 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 11,12 (s ancho, 1H).

Ejemplo 113

1-(3-Etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



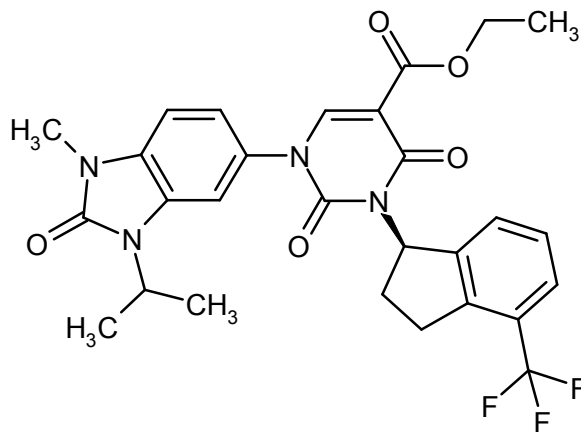
10 Se cargaron inicialmente 100 mg de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R) del Ejemplo 112 en DMF (3 ml) Se añadieron 36 mg (0,23 mmol) de yodoetano y 126 mg (0,38 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada a TA se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 77 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,40$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,22 (t, 6H), 2,31 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,56 (m, 1H), 2,99 - 3,12 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,35 - 3,43 (m, 1H), 3,82 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 6,48 - 6,59 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,91 - 6,98 (m, 2H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

20 Ejemplo 114

1-(3-Isopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



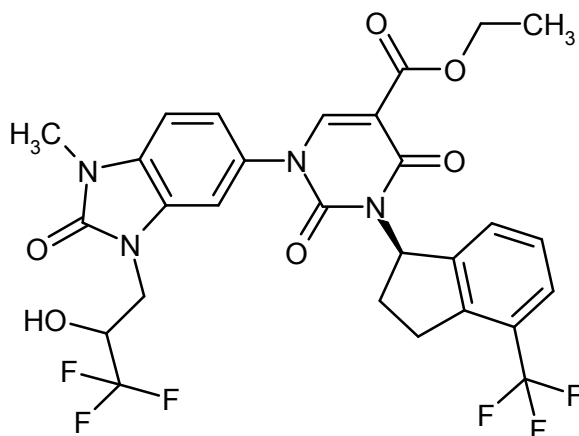
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 113. Partiendo de 200 mg (0,30 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R) del Ejemplo 112 y 79 mg (0,46 mmol) de 2-yodoetano, se obtuvieron 125 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,40 - 1,44 (m, 6H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,45 - 2,57 (m, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,34 - 3,46 (m, 1H), 4,20 (c, 2H), 4,49 - 4,59 (m, 1H), 6,47 - 6,60 (m, 1H), 6,93 (s, 3H), 7,17 - 7,28 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 115

- 10 1-(1-Metil-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)



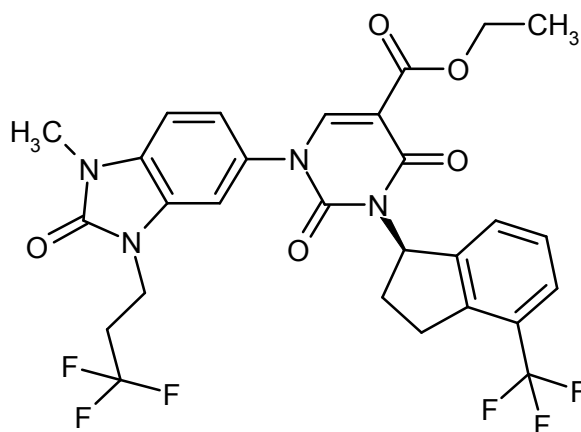
- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 113, con un tiempo de reacción de 16 h. Partiendo de 250 mg (0,48 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R) del Ejemplo 112 y 112 mg (0,58 mmol) de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (racemato), se obtuvieron 186 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 627$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,28 - 2,43 (m, 1H), 2,44 - 2,57 (m, 1H), 2,98 - 3,12 (m, 1H), 3,33 - 3,44 (m, 4H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,11 - 4,24 (m, 3H), 4,25 - 4,47 (m, 2H), 6,47 - 6,60 (m, 1H), 6,94 - 7,06 (m, 3H), 7,17 - 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 8,21 (s, 1H).

Ejemplo 116

1-(1-Metil-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



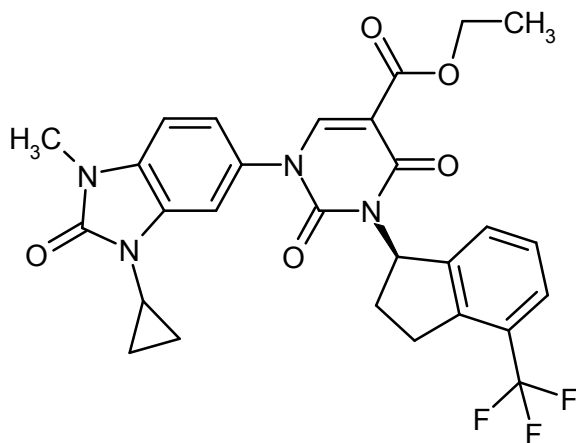
Se agitaron 250 mg (0,48 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R) del Ejemplo 112, 317 mg (0,97 mmol) de carbonato de cesio, 2 mg (12 μ mol) de yoduro de potasio y 103 mg (0,58 mmol) of 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano en 7,5 ml de DMF a 60 °C Ya que la conversión después de 16 h fue inadecuada, se añadió un equivalente de cada uno de carbonato de cesio y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano después de 16 h y de nuevo después de 40 h y la mezcla se agitó a 60 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción enfriada a TA se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó en MTBE y el sólido formado se separó por filtración con succión. El sólido era reactante sin reaccionar (88 mg). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 106 mg (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 611$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,36 - 2,44 (m, 1H), 2,44 - 2,48 (m, 1H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 4,18 (c, 2H), 6,36 - 6,55 (m, 1H), 7,17 - 7,32 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 117

1-(3-Ciclopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



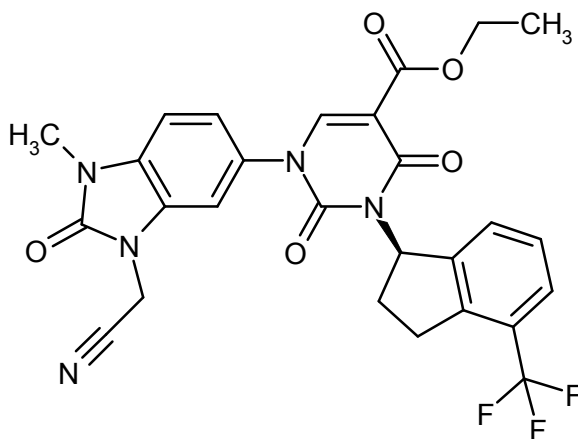
Una mezcla de 100 mg (0,19 mmol) del compuesto del Ejemplo 112, 33,4 mg (0,39 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 24 mg (0,19 mmol) de acetato de cobre (I), 41,2 mg (0,39 mmol) de carbonato de sodio, 31 μ l (0,39 mmol) de piridina en 2 ml de tolueno se agitó a 70 °C durante 6 h. A continuación, la mezcla de reacción enfriada a TA se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 90 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 555$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0,92 - 1,01 (m, 2H), 1,04 - 1,11 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 2,39 - 2,51 (m, 1H), 2,53 - 2,65 (m, 1H), 2,86 (spt ancho, 1H), 3,08 - 3,21 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,42 - 3,55 (m, 1H), 4,29 (c, 2H), 6,55 - 6,68 (m, 1H), 6,96 - 7,05 (m, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

5 Ejemplo 118

1-[3-(Cianometil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R)



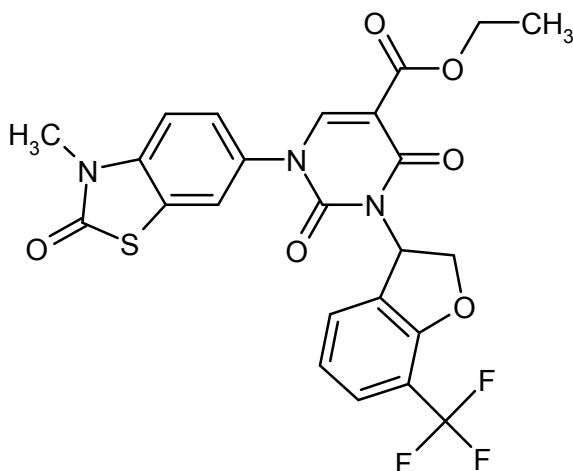
10 Se cargaron inicialmente 200 mg de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R) del Ejemplo 112 en acetonitrilo (3,7 ml) y se añadieron 93 mg (0,77 mmol) de bromoacetronitrilo y 161 mg (1,16 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada a TA se mezcló con 3 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó durante 10 min. La totalidad de la mezcla se separó directamente mediante HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 180 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 554$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,38 - 2,47 (m, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,35 - 6,56 (m, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 3H), 7,46 - 7,61 (m, 3H), 8,36 (s, 1H).

Ejemplo 119

20 1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofur-3-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



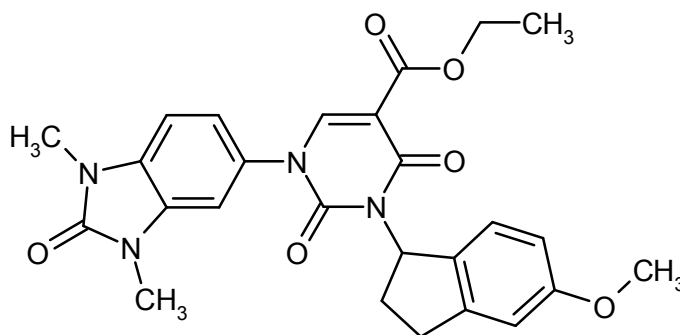
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 108. Partiendo de 71 mg (0,20 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31A y 50 mg (0,24 mmol) de 7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol (racemato) del Ejemplo 99A, se obtuvieron 35 mg (31 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,35$ min; $m/z = 534$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 4,69 - 4,75 (m, 1H), 4,79 (t, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

Ejemplo 120

10 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



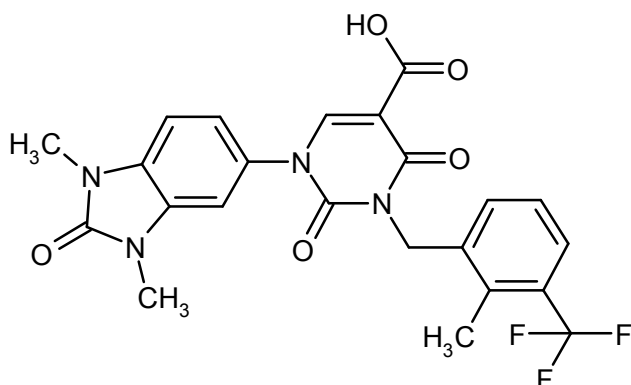
15 En atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 200 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A y 457 mg (1,74 mmol) de trifenilfosfina en 8 ml de DMF y 8 ml de THF y se enfrió a -40 °C. Se añadieron gota a gota 229 μ l (1,16 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo, después 155 mg (80 % de pureza, 0,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 102A. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. A continuación, se añadieron 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó durante 15 min adicionales. Para el procesamiento, con refrigeración con hielo, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente durante otros 15 min; después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio, después con una solución saturada de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 89 mg (30 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 491$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,24 - 2,48 (m, 2H), 2,80 - 2,96 (m, 1H), 3,09 - 3,21 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,17 (c, 2H), 6,25 - 6,48 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,10 - 7,29 (m, 2H), 7,37 (s ancho, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 121

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



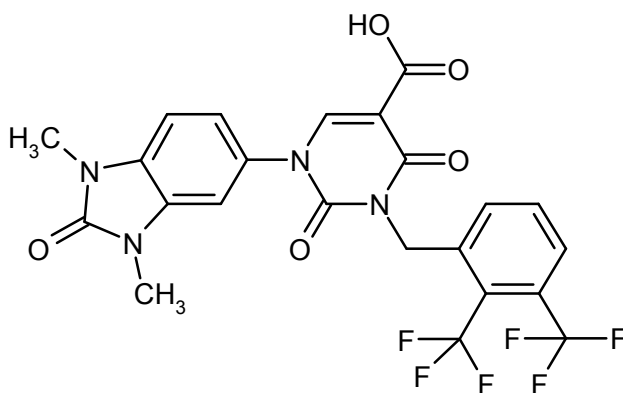
Se cargaron inicialmente 5,60 g (10,84 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 1 en 78 ml de ácido acético glacial y 39 ml de ácido clorhídrico conc. y se agitó a 120 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se separó por filtración con succión. El sólido se lavó sucesivamente con agua y MTBE y después se secó a presión reducida a 50 °C. Esto proporcionó 5,11 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 122

Ácido 3-[2,3-Bis-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



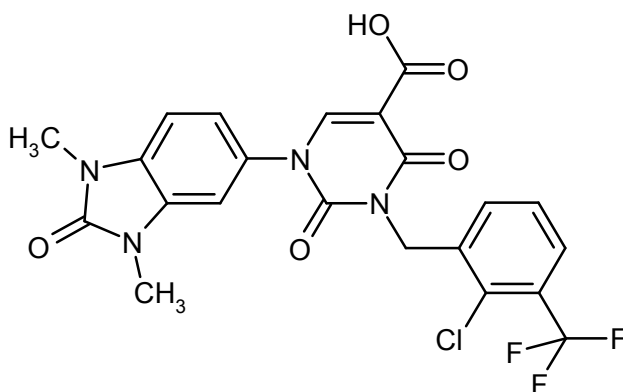
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 114 mg (0,20 mmol) de 3-[2,3-bis(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 8, se obtuvieron 92 g (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,27 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,37 - 7,40 (m, 1H), 7,73 - 7,77 (m, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 123

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



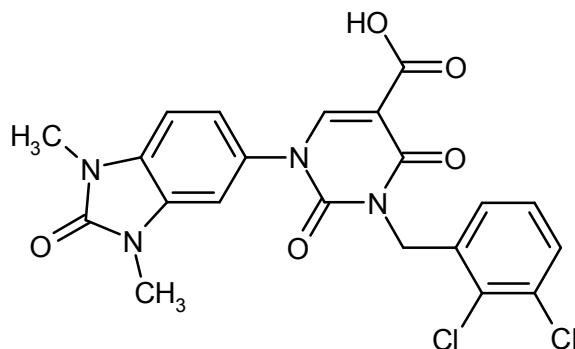
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 200 mg (0,37 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)benzil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2, se obtuvieron 67 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 509$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 124

10 Ácido 3-(2,3-diclorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



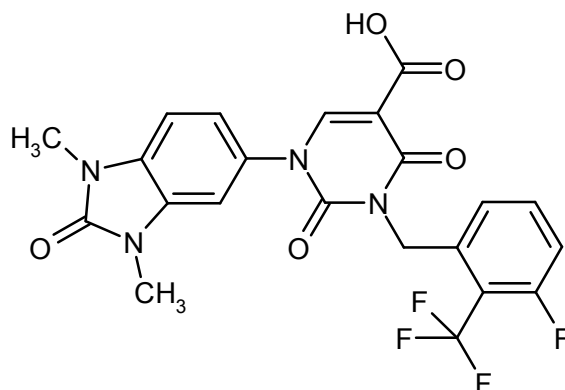
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 200 mg (0,40 mmol) de 3-[2,3-diclorobencil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 3, se obtuvieron 147 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,38 - 7,41 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 125

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



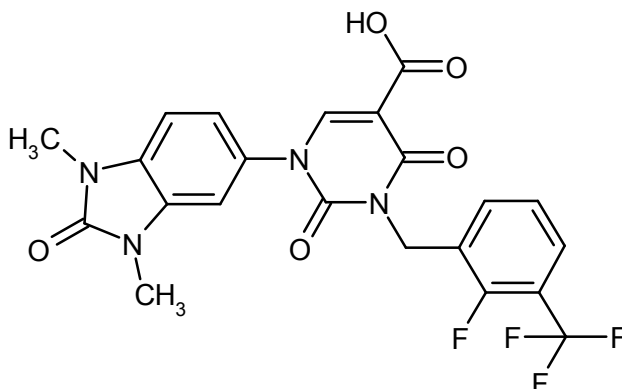
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 170 mg (0,33 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 5, se obtuvieron 141 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,19 - 7,30 (m, 3H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 126

10 Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



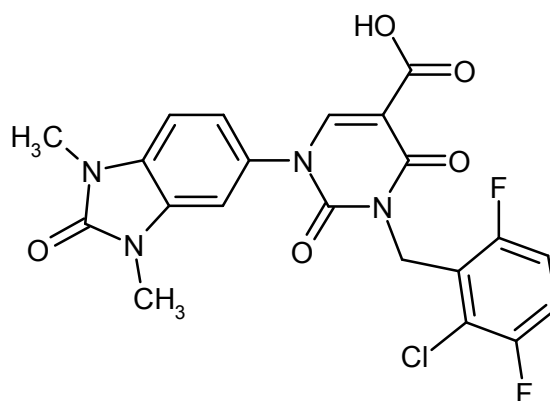
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 161 mg (0,31 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 4, se obtuvieron 115 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,34 (s, 3H), 3,36 - 3,39 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 127

Ácido 3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



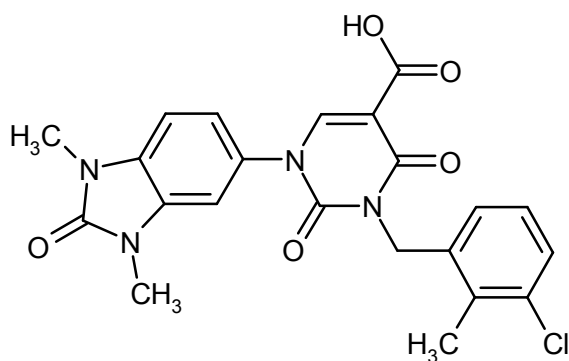
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 30 min. Partiendo de 110 mg (0,22 mmol) de 3-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 6, se obtuvieron 80 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,93$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,2-3,4 (2 s, oculto por la señal del agua), 5,24 (s, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 128

10 Ácido 3-(3-cloro-2-metilbencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



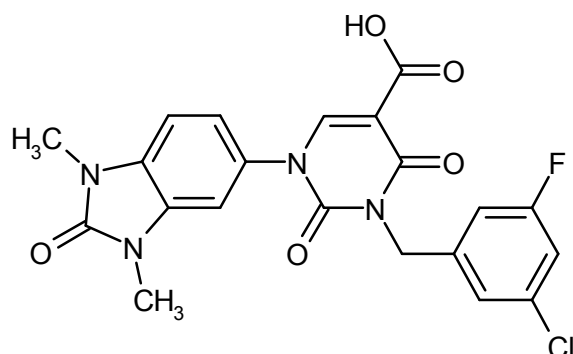
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 30 min. Partiendo de 75 mg (0,16 mmol) de 3-(3-cloro-2-metilbencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 7, se obtuvieron 62 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 455$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 7,06 - 7,09 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 129

Ácido 3-(3-cloro-5-fluorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



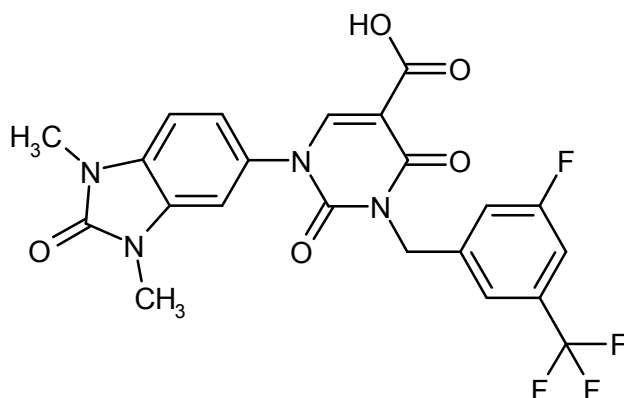
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 45 min. Partiendo de 244 mg (0,50 mmol) de 3-(3-cloro-5-fluorobencil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 9, se obtuvieron 198 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,02 - 5,09 (m, 2H), 7,19 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).

Ejemplo 130

10 Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



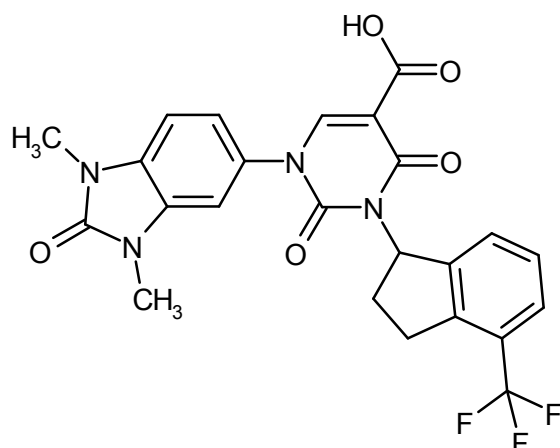
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. El tiempo de reacción fue de 45 min. Partiendo de 268 mg (0,51 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 10, se obtuvieron 215 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 12,73 (s, 1H).

20 Ejemplo 131

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



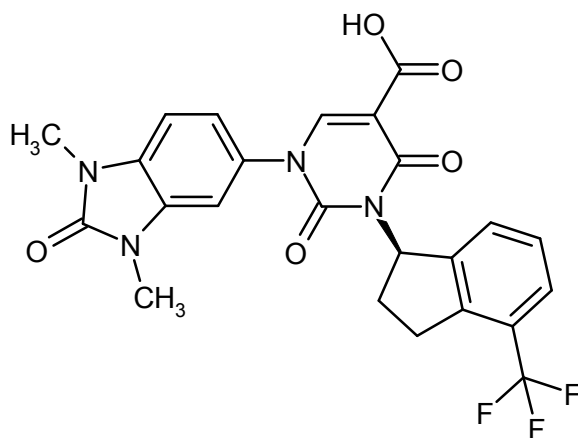
Se cargaron inicialmente 103 mg (0,19 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 11 en acetonitrilo/agua 1,5:1 (2,5 ml), se añadieron 36 mg (0,43 mmol) de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó por medio de HPLC (procedimiento 7). Las fracciones del producto se concentraron caso completamente en un evaporador rotatorio y el sólido precipitado se separó por filtración y se secó en la bomba de alto vacío. Esto proporcionó 32 mg (33 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,48 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,23 - 3,29 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de agua), 3,31 (s, 3H), 3,35 - 3,38 (m, 3H), 6,36 - 6,60 (m, 1H), 7,13 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

15 Ejemplo 132

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



Se agitaron 4,20 g (7,79 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 13 con 40 ml de ácido acético glacial y 20 ml de ácido clorhídrico conc. a la temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se diluyó con 300 ml de agua. El sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con un poco de agua y se secó a AV. El sólido obtenido de este modo se agitó con 45 ml de tolueno. Al principio se disolvió completamente, pero después de unos pocos minutos se formó un sólido cristalino. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. A continuación, el sólido se retiró por

filtración, se lavó con 5 ml de tolueno y se secó a AV. Esto proporcionó 3,17 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,38 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,60 (m, 1H parcialmente escondido bajo la señal de DMSO), 3,10 (dt, 1H), 3,23 - 3,35 (m, 1H parcialmente escondido bajo la señal de DMSO), 3,31 (s, 4H), 3,36 (s, 3H), 6,36 - 6,60 (m, 1H), 7,12 - 7,30 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,42 - 2,53 (m, 1H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 3,11 - 3,25 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 6,94 (s ancho, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,45 (s ancho, 1H).

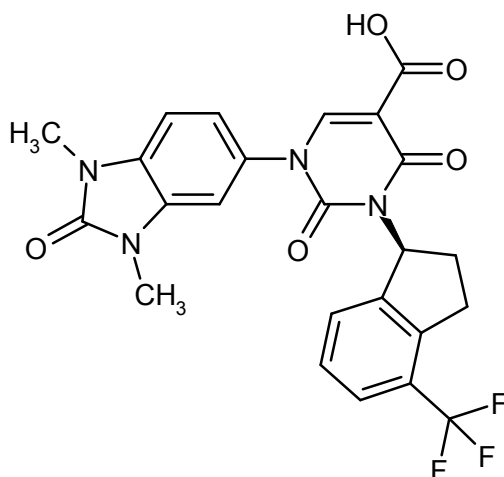
En un experimento análogo, fue posible aislar una fracción con el 99 % de pureza. Para este lote, la rotación óptica específica medida fue:

Rotación óptica específica: $\alpha_D^{20} = +110,6^\circ$, (metanol, c = 0,405 g/100 ml).

Un análisis de estructura por rayos X del complejo con quimasa confirmó la configuración R para este enantiómero.

15 Ejemplo 133

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero S)



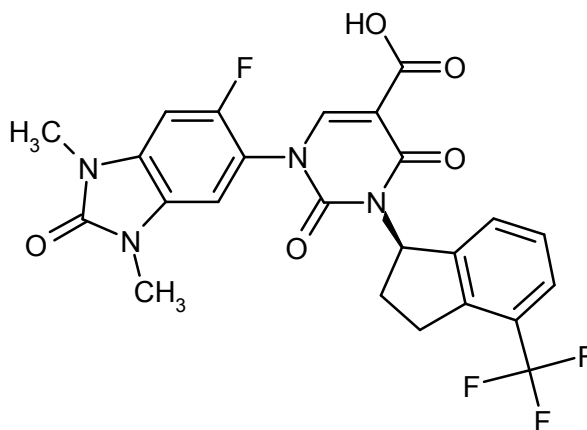
20 Se agitaron 5,10 g (9,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 12 en 50 ml de ácido acético glacial y 25 ml de ácido clorhídrico conc. a la temperatura de reflujo durante 15 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con 5 ml de acetonitrilo y se separó en porciones mediante HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 4,5 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 501$ (M+H)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,58 (dtd, 1H), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,50 - 6,66 (m, 1H), 6,86 (s ancho, 1H), 6,95 (s ancho, 2H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,38 (s ancho, 1H).

Ejemplo 134

Ácido 1-(6-fluoro-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



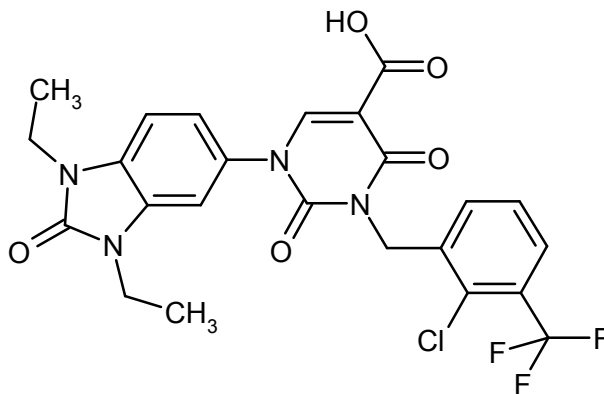
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 45 min. Partiendo de 120 mg (0,22 mmol) de 1-(6-fluoro-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 104, después de purificación adicional por medio de HPLC (procedimiento 8), se obtuvieron 92 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,51 - 2,62 (m, 1H), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 6,50 - 6,58 (m, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,31 (s, 1H),

Ejemplo 135

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 170 mg (0,30 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 21, se obtuvieron 133 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

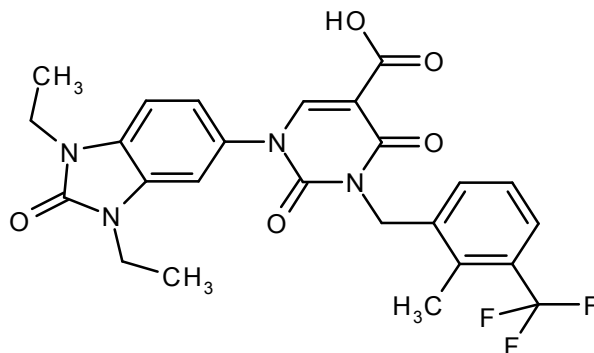
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 537$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 6H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,63 (m, 2H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 136

Ácido 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidropirimidina-5-carboxílico



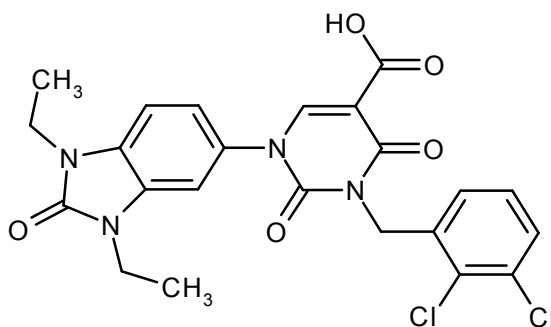
- 5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 170 mg (0,31 mmol) de 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 22, se obtuvieron 144 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 517$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,84 - 3,95 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,33 (s, 3H), 7,46 - 7,48 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

10 Ejemplo 137

Ácido 3-(2,3-diclorobencil)-1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



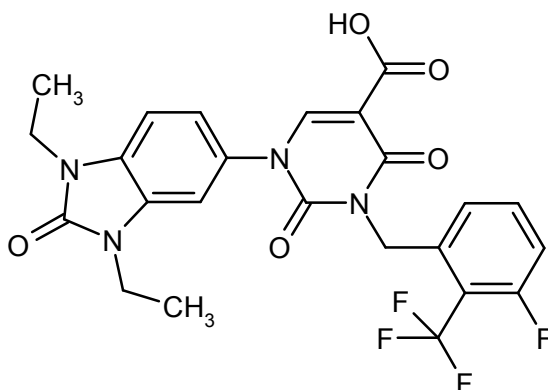
- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 244 mg (0,46 mmol) de 3-[2,3-diclorobencil]-1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 23, se obtuvieron 188 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 6H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,45 - 7,47 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 138

Ácido 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



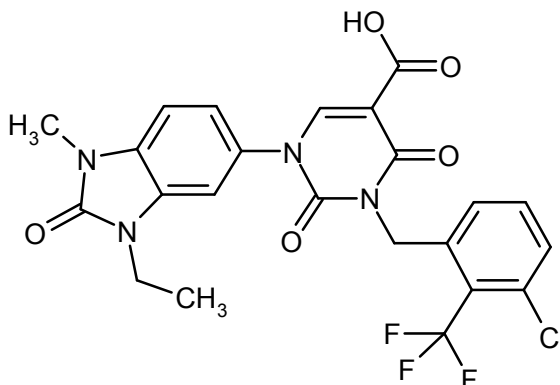
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 167 mg (0,30 mmol) de 1-(1,3-dietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 24, se obtuvieron 96 mg (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 6H), 3,83 - 3,96 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 139

10 Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)encil]-1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



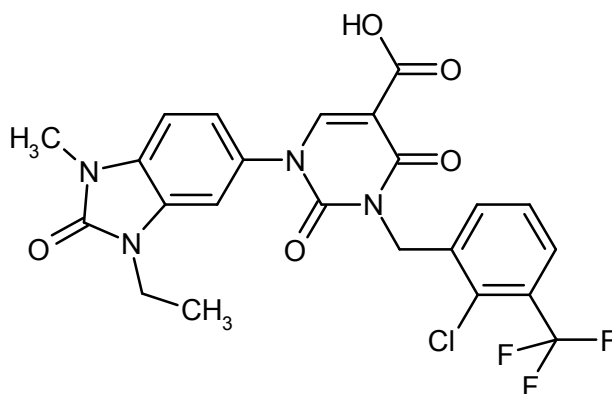
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 73 mg (0,13 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)encil]-1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 18, se obtuvieron 50 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 523$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,88 (c, 2H), 5,21 - 5,27 (m, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 140

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



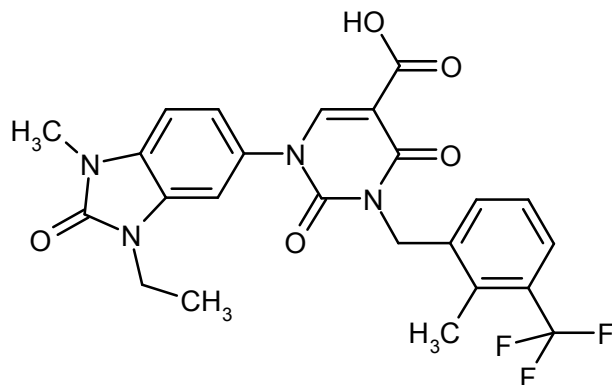
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 75 mg (0,14 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 19, se obtuvieron 35 mg (49 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 523$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,88 (c, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 141

Ácido 1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



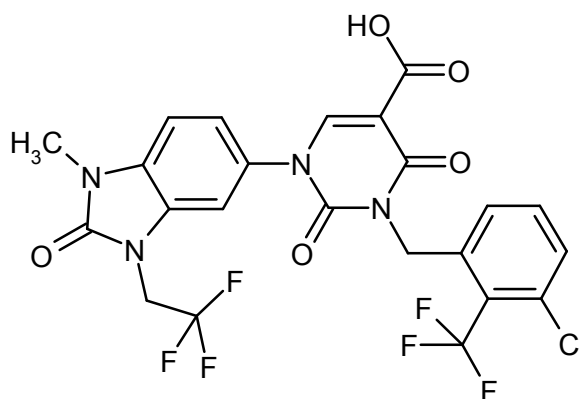
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 53 mg (0,10 mmol) de 1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 20, se obtuvieron 23 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,87 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 142

Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



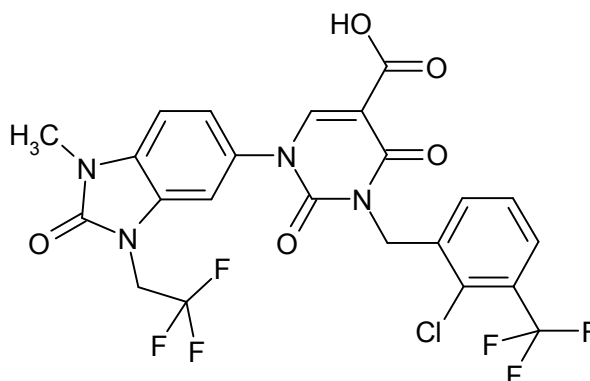
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 90 mg (0,15 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)encil]-1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 25, se obtuvieron 55 mg (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,41 (s, 3H), 4,81 (c, 2H), 5,22 - 5,26 (m, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 143

10 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



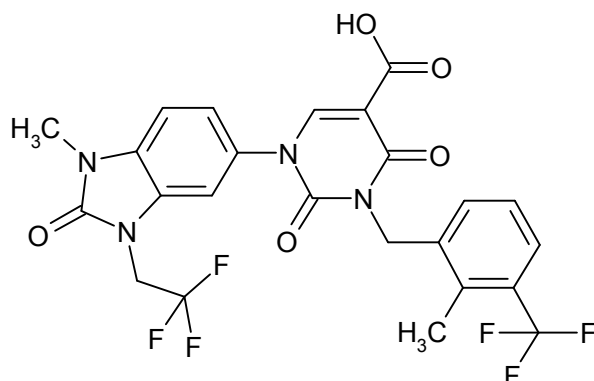
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 80 mg (0,13 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 26, se obtuvieron 46 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 577$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,41 (s, 3H), 4,80 (c, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 144

Ácido 1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



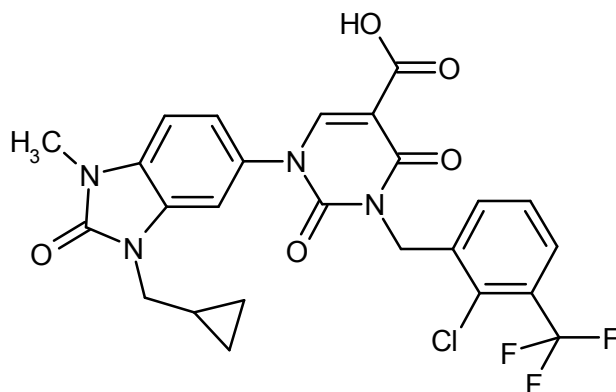
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 41 mg (0,07 mmol) de 1-[1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 27, se obtuvieron 25 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,80 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 12,76 (s ancho, 1H).

Ejemplo 145

10 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



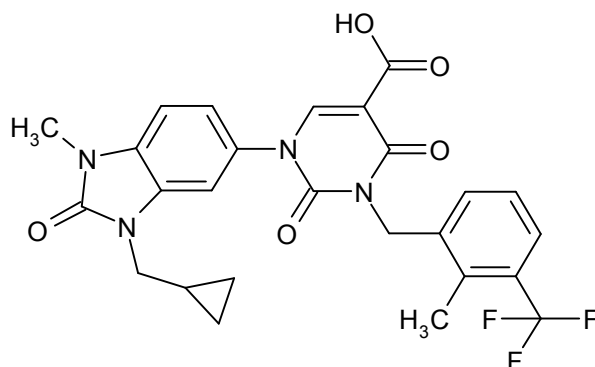
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, partiendo de 65 mg (0,11 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 29. El producto bruto resultantes se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (procedimiento 22). Esto proporcionó 23 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 549$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,35 - 0,49 (m, 4H), 1,14 - 1,26 (m, 1H), 2,5 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,38 (s, 3H), 3,72 (d, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 146

Ácido 1-(3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



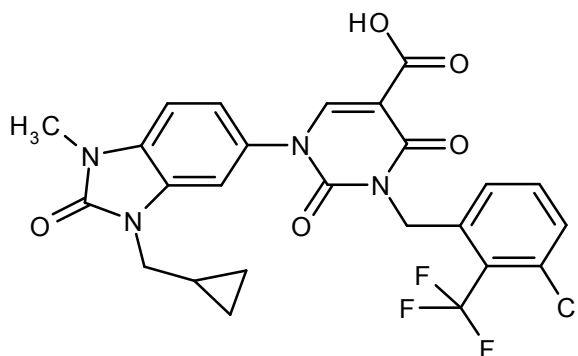
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 69 mg (0,12 mmol) de 1-(3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 30, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10), se obtuvieron 29 mg (90 %, 40 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,35 - 0,41 (m, 2H), 0,42 - 0,49 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,38 (s, oculto por la señal de DMSO), 3,72 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 147

Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



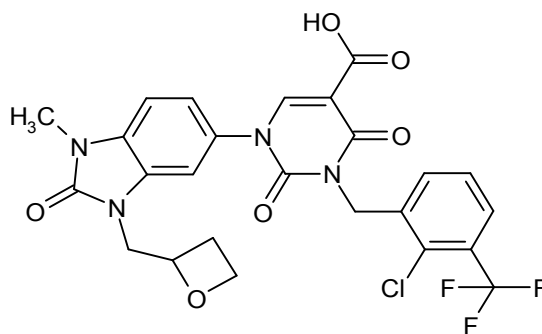
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 115 mg (0,23 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-[3-(ciclopropilmetil)-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 31, se obtuvieron 92 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 549$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,35 - 0,41 (m, 2H), 0,41 - 0,49 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 1H), 3,4 (s, oculto por la señal del agua), 3,72 (d, 2H), 5,25 (s ancho, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 148

25 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-3-(oxetano-2-ilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



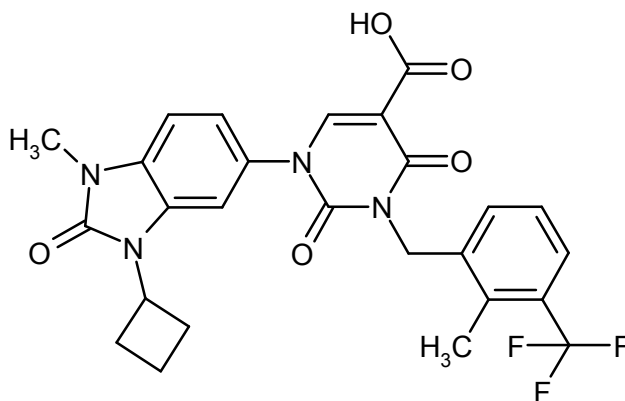
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 56 mg (0,09 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-[1-metil-3-(oxetan-2-ilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 32, se obtuvieron 10 mg (18 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 565$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,11 - 2,21 (m, 1H), 2,26 - 2,36 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,72 (c, 1H), 3,84 - 3,91 (m, 1H), 3,93 - 3,99 (m, 1H), 4,11 - 4,18 (m, 1H), 5,09 - 5,20 (m, 3H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 149

Ácido 1-(3-ciclobutil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



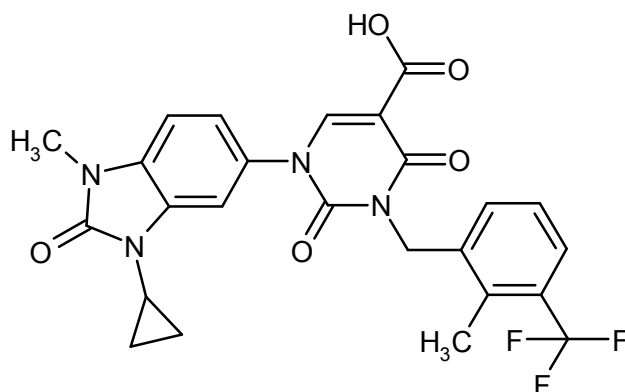
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 5,5 h a 60 °C. Partiendo de 33 mg (0,06 mmol) de 1-(3-ciclobutil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 33, se obtuvieron 18 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,73 - 1,90 (m, 2H), 2,21 - 2,31 (m, 2H), 2,47 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 2,75 - 2,87 (m, 2H), 3,34 (s, oculto parcialmente por la señal de agua), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 150

Ácido 1-(3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



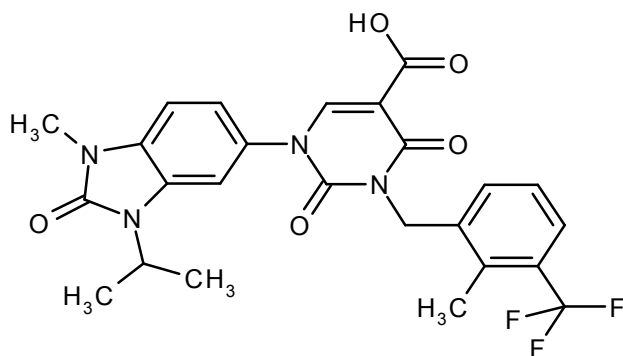
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 2 h a 60 °C. Partiendo de 141 mg (0,26 mmol) de 1-(3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 35, se obtuvieron 107 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86 - 0,92 (m, 2H), 0,99 - 1,05 (m, 2H), 2,47 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 2,88 - 2,95 (m, 1H), 3,31 (s, oculto parcialmente por la señal de agua), 5,11 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

10 Ejemplo 151

Ácido 1-(3-isopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



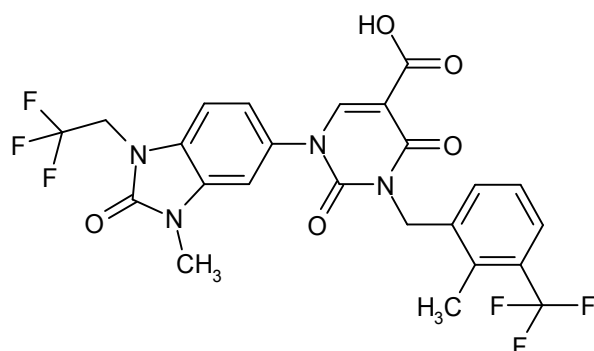
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 5,5 h a 60 °C. Partiendo de 33 mg (0,06 mmol) de 1-(3-isopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 34, se obtuvieron 25 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 517$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,44 (d, 6H), 2,47 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,35 (s, oculto parcialmente por la señal de agua), 4,55 - 4,64 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 152

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



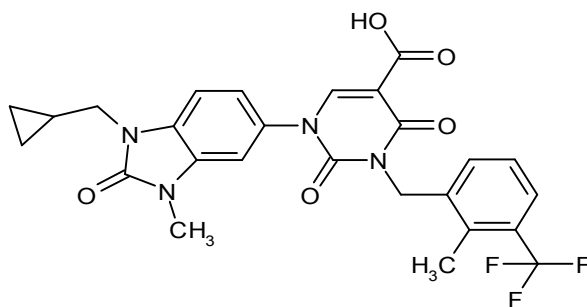
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 57 mg (0,09 mmol) de 1-[3-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 38, se obtuvieron 48 mg (83% del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 557$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,85 (c, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 153

10 Ácido 1-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



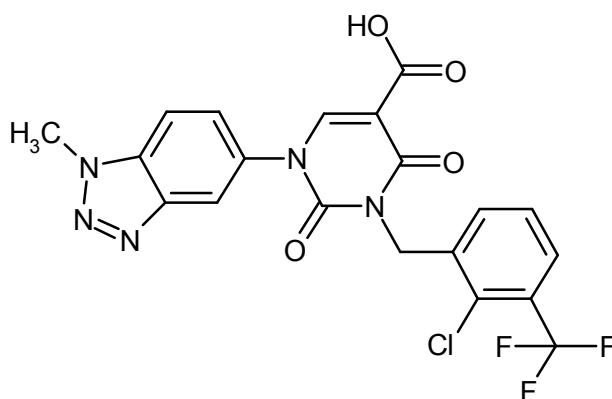
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 52 mg (0,09 mmol) de 1-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 39, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8) y purificación fina adicional del compuesto por medio de HPLC (procedimiento 23), se obtuvieron 19 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,36 - 0,42 (m, 2H), 0,44 - 0,50 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,35 (s ancho, 3H, oculto parcialmente por la señal de agua), 3,77 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,72 (s, 1H).

Ejemplo 154

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



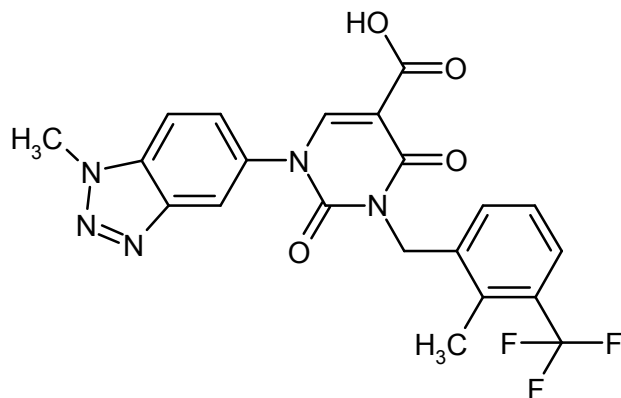
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 149 mg (0,29 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 71, se obtuvieron 115 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 480$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,37 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,76 (s ancho, 1H).

Ejemplo 155

10 Ácido 1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



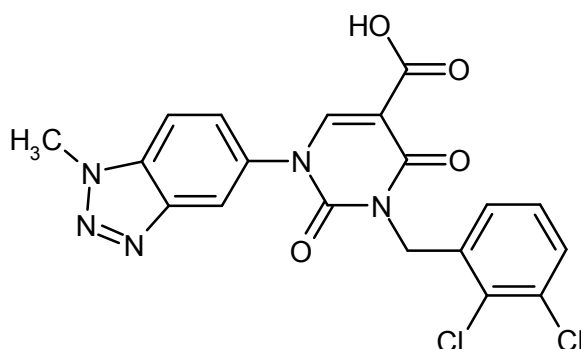
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 151 mg (0,31 mmol) de 1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 72, se obtuvieron 124 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 460$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 4,37 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,31 - 8,35 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 156

Ácido 3-(2,3-diclorobencil)-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



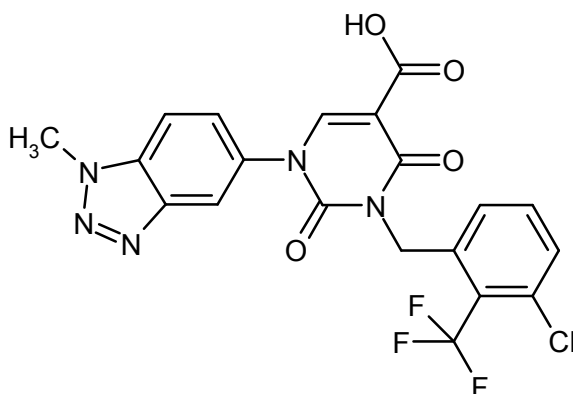
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 188 mg (0,40 mmol) de 3-(2,3-diclorobencil-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 73, se obtuvieron 143 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,37 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 - 8,33 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 157

10 Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



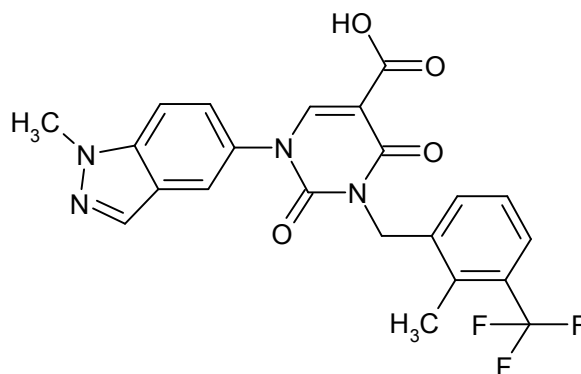
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 115 mg (0,31 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 74, se obtuvieron 92 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 480$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,37 (s, 3H), 5,22 - 5,28 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 158

Ácido 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



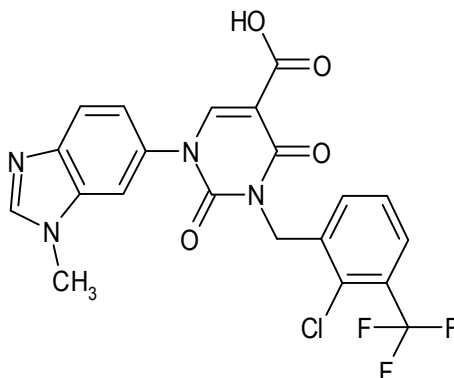
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 254 mg (0,52 mmol) de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 75, se obtuvieron 212 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,97 - 7,99 (m, 1H), 8,16 - 8,19 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 159

- 10 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)benzil]-1-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



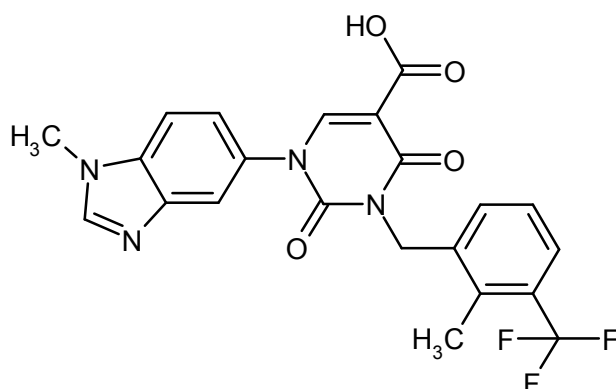
- 15 Se calentaron 94 mg (0,18 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)benzil]-1-(1-metil-1H-bencimidazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 82 en 1,5 ml de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con agua y se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se agitó con acetato de etilo y el sólido precipitado se separó por filtración con succión y se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 88 mg (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,00 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

Ejemplo 160

Ácido 1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



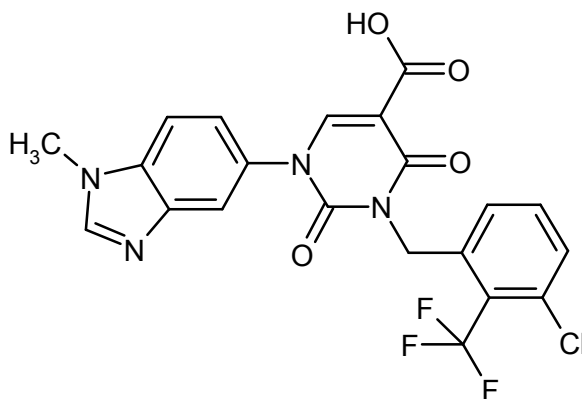
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 170 mg (0,35 mmol) de 1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 77, se obtuvieron 124 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,90$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 161

10 Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



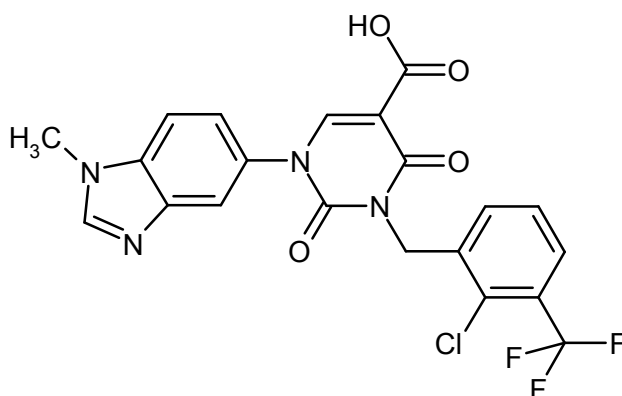
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 82 mg (0,16 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 78, se obtuvieron 52 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,93$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 5,25 (s ancho, 2H), 7,35 - 7,46 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 162

20 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



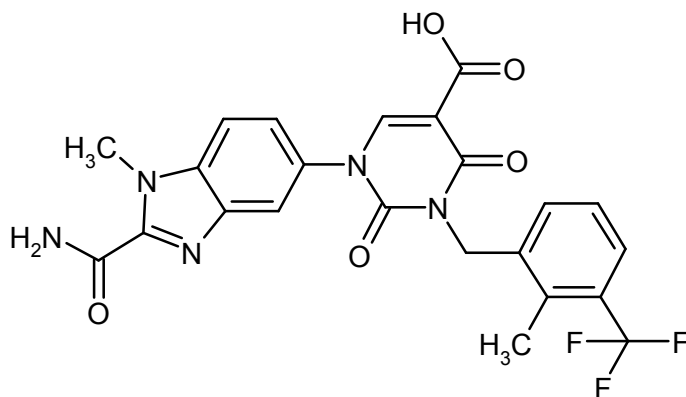
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 120 mg (0,16 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)benzil]-1-(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 79, se obtuvieron 83 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,89$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 163

10 Ácido 1-(2-carbamoil-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



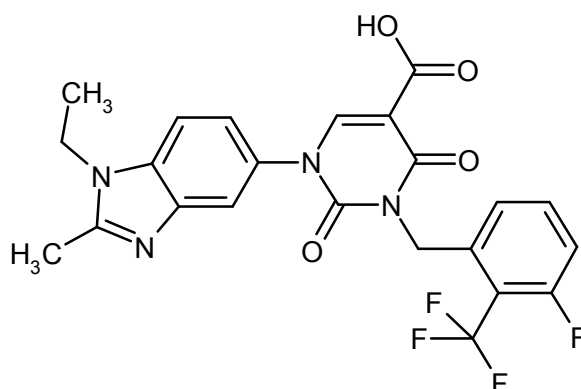
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 3,5 h a 60 °C. Partiendo de 116 mg (0,21 mmol) de 1-(2-carbamoil-1-metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 81, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 9), se obtuvieron 40 mg (36 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 4,16 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,96 - 7,99 (m, 1H), 8,30 - 8,35 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 164

Ácido 1-(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



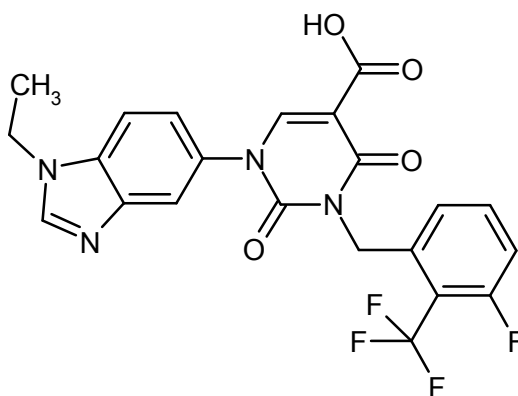
Se cargaron inicialmente 153 mg (0,30 mmol) de 1-(1-etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 83 en 2,1 ml de ácido acético glacial y 1,1 ml de ácido clorhídrico conc. y se agitaron a 120 °C durante 83 h. A continuación, la mezcla enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Para eliminar restos de ácido acético, el residuo se agitó con metanol/diclorometano, se concentró de nuevo y se secó a presión reducida. Esto proporcionó 120 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 491$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 165

Ácido 1-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



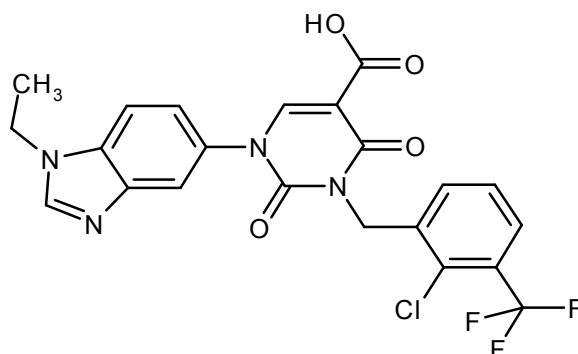
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 73 mg (0,15 mmol) de 1-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 90, se obtuvieron 16 mg (23 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,89$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,43 (t, 3H), 4,33 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 166

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



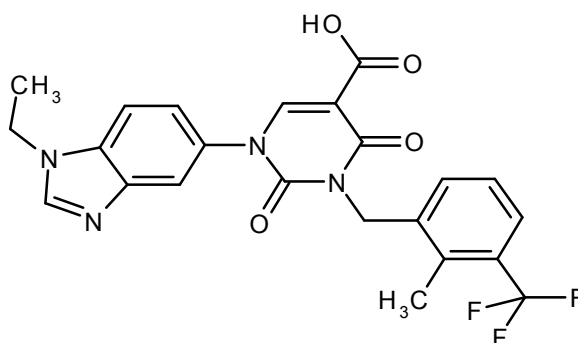
Se cargaron inicialmente 53 mg (0,10 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)benzil]-1-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 91 en 0,7 ml de ácido acético glacial y 0,4 ml de ácido clorhídrico conc. y se agitaron a 120 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8). Esto proporcionó 37 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,94$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,43 (t, 3H), 4,33 (c, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 167

Ácido 1-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



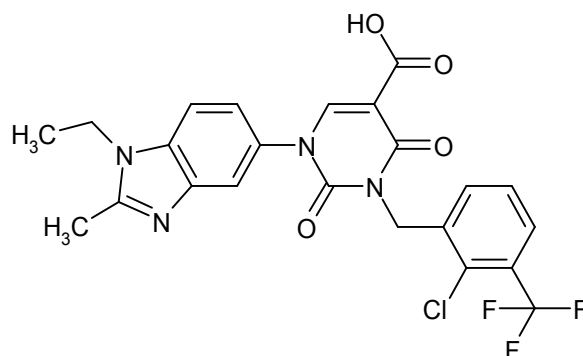
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 166. Partiendo de 38 mg (0,08 mmol) de 1-(1-etil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)benzil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 80, se obtuvieron 9 mg (25 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,94$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,43 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,33 (c, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 168

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)benzil]-1-(1-etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



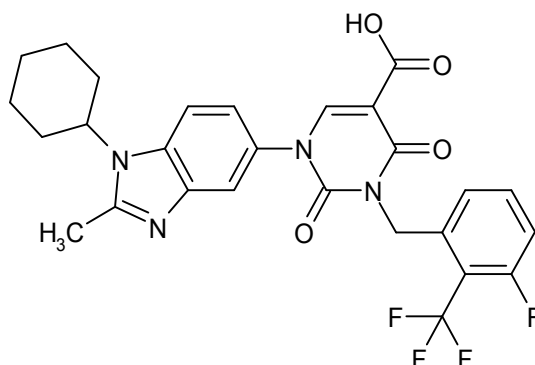
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 166. Partiendo de 114 mg (0,21 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(1-etil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 84, se obtuvieron 93 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,33 (c, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 3H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 169

10 Ácido 1-(1-(ciclohexil-2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



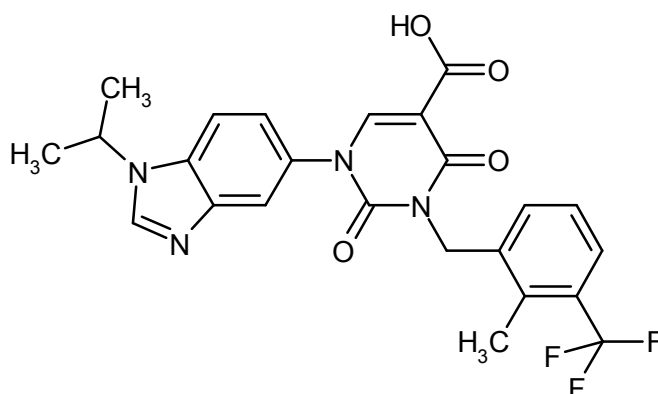
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 166. Partiendo de 90 mg (0,15 mmol) de 1-(1-(ciclohexil-2-etil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 85, se obtuvieron 74 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 - 1,57 (m, 3H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 4H), 2,12 - 2,25 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 4,33 - 4,43 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 170

Ácido 1-(1-(isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



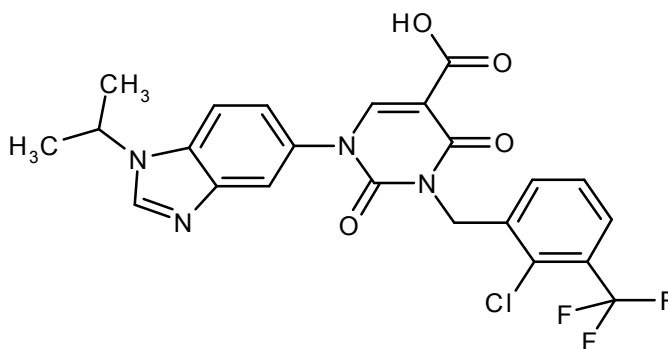
5 Se cargaron inicialmente 91 mg (0,18 mmol) de 1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 93 en 1,3 ml de ácido acético glacial y 0,6 ml de ácido clorhídrico conc. y se agitaron a 120 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con metano y el sólido se separó por filtración y se secó a presión reducida. El filtrado se concentró de nuevo y el residuo se secó a presión reducida. Esto proporcionó un total de 61 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,56 (d, 6H), 2,47 (s, 3H), 4,78 - 4,87 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 2H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 171

15 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



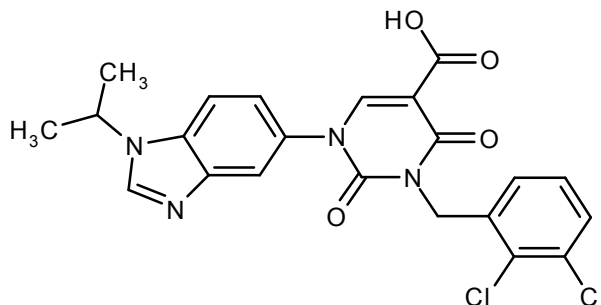
20 Se cargaron inicialmente 65 mg (0,12 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 86 en 0,9 ml de ácido acético glacial y 0,4 ml de ácido clorhídrico conc. y se agitaron a 120 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla enfriada a TA se mezcló con agua y el precipitado se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con metanol y el sólido se separó por filtración, se lavó con metanol y se secó a presión reducida. El filtrado se concentró y el residuo se secó a presión reducida. Esto proporcionó un total de 44 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,55 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 4,78 - 4,87 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 2H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 172

Ácido 3-(2,3-diclorobencil)-1-(1-isopropil-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



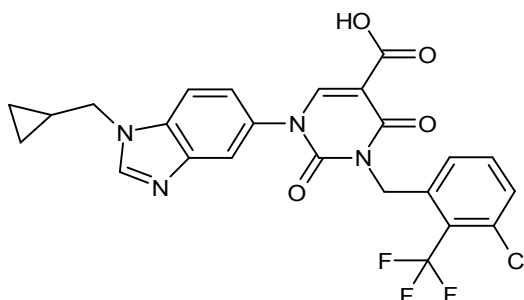
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 171. Partiendo de 83 mg (0,17 mmol) de 3-(2,3-diclorobencil)-1-(1-isopropil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 87, se obtuvieron 59 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,99$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,56 (d, 6H), 4,78 - 4,86 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,52 (m, 2H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 173

Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



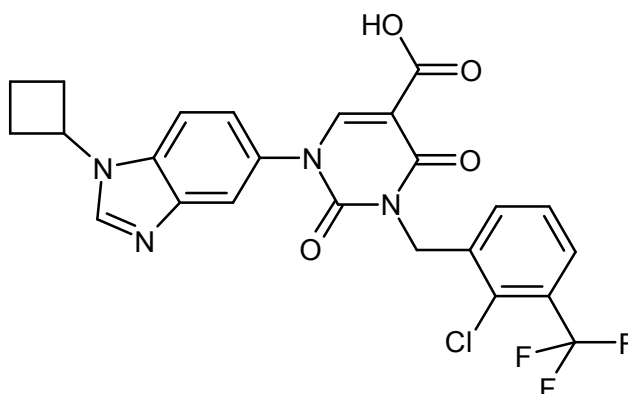
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 171. Partiendo de 135 mg (0,24 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1-ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 92, se obtuvieron 59 mg (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,41 - 0,48 (m, 2H), 0,52 - 0,58 (m, 2H), 1,27 - 1,36 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,85 - 7,89 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 174

25 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-ciclobutil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



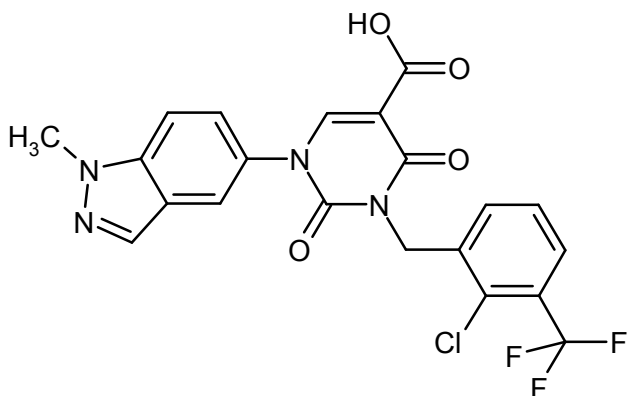
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 171. Partiendo de 153 mg (0,25 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-ciclobutil-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 88, se obtuvieron 90 mg (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,86 - 1,96 (m, 2H), 2,5 - 2,6 (m, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 4,99 - 5,09 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 175

- 10 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



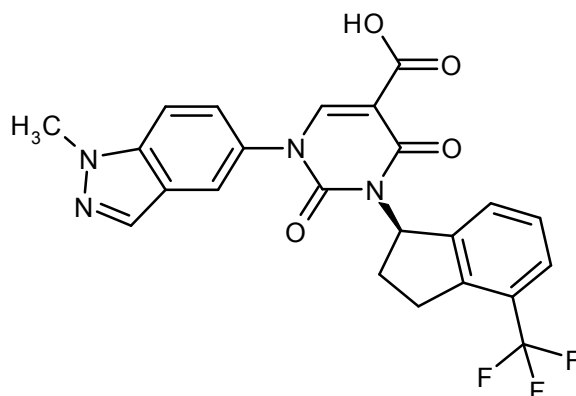
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 228 mg (0,45 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 89, se obtuvieron 170 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 479$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,10 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,96 - 7,99 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 176

- 20 Ácido 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



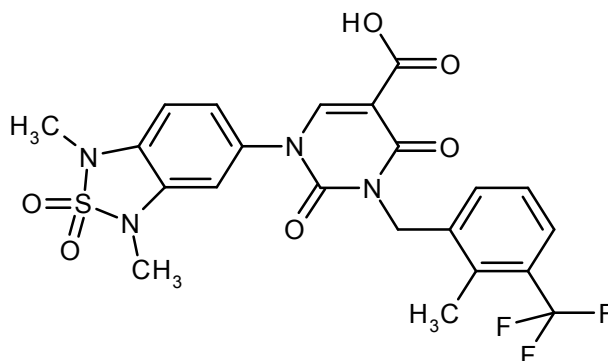
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. El tiempo de reacción fue de 45 min. Partiendo de 119 mg (0,24 mmol) de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 76, se obtuvieron 81 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 471$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,45 - 2,54 (m, 1H), 2,65 - 2,72 (m, 1H), 3,13 - 3,24 (m, 1H), 3,48 - 3,61 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 6,62 - 6,71 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 3H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

Ejemplo 177

Ácido 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



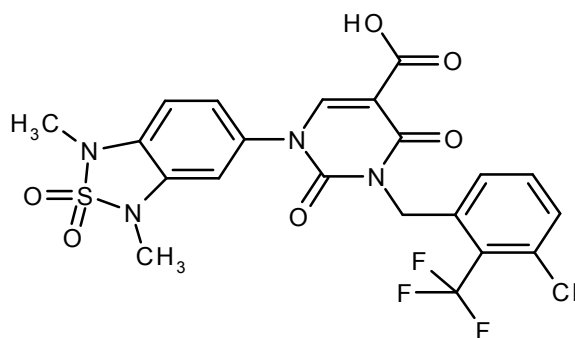
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 195 mg (0,35 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 94, se obtuvieron 153 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 525$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 5,10 (s, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 178

Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



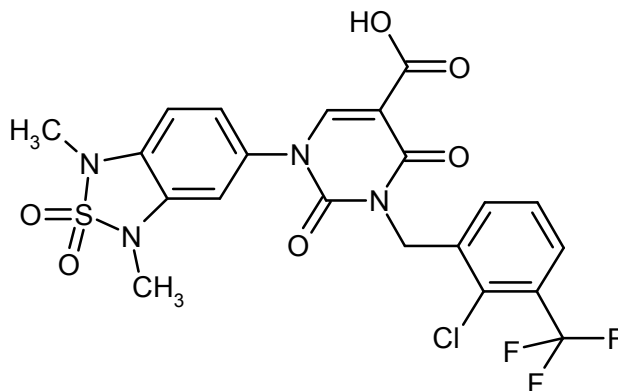
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 120 mg (0,21 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dietil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 95, se obtuvieron 98 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,27 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,30 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 179

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



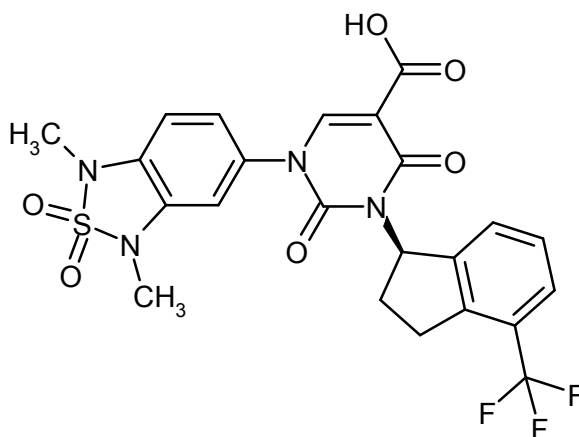
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 167 mg (0,29 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 96, se obtuvieron 129 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,27 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 180

Ácido 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 130 mg (0,23 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2,2-dioxido-1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 97, después de purificación adicional por medio de HPLC (procedimiento 8), se obtuvieron 50 mg (40 % del valor teórico) del compuesto del título.

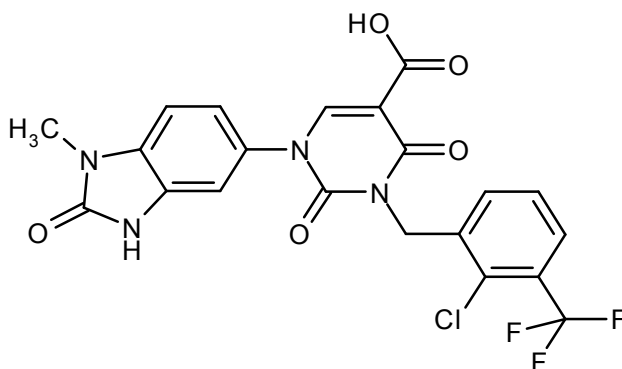
CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,44$ min; $m/z = 537$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,32 - 2,44 (m, 1H), 2,51 - 2,63 (m, 1H), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,51 - 6,60 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

10

Ejemplo 181

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



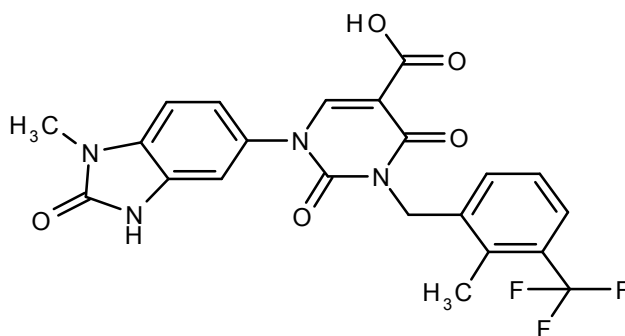
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 20 mg (0,04 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 16, se obtuvieron 14 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,30 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 3H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 12,69 (s ancho, 1H).

Ejemplo 182

Ácido 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



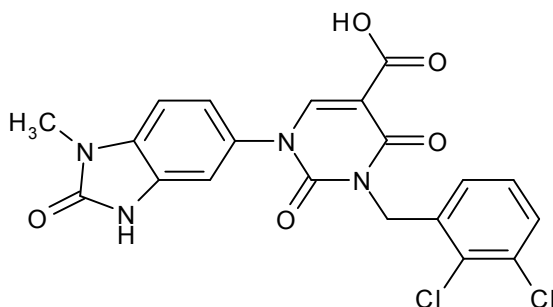
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 129 mg (0,26 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 14, se obtuvieron 113 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,94$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 3H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 183

- 10 Ácido 3-(2,3-diclorobencil)-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



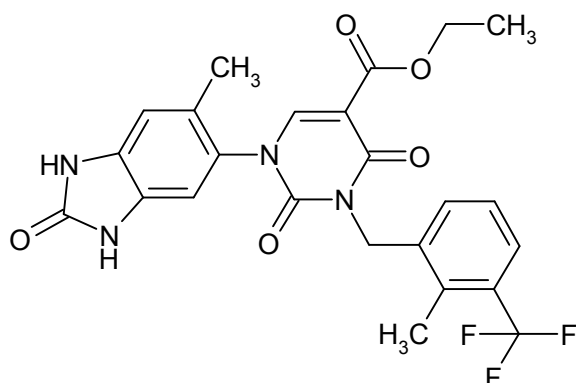
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 30 mg (0,06 mmol) de 3-[2,3-diclorobencil]-1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 15, se obtuvieron 22 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,91$ min; $m/z = 461$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 5,12 (s, 2H), 7,20 (s, 3H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 12,69 (s ancho, 1H).

- 20 Ejemplo 184

1-(6-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



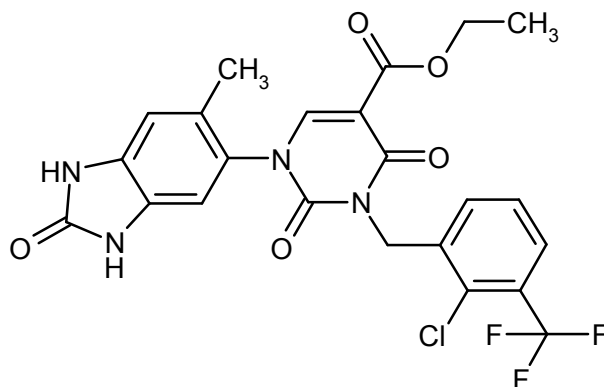
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 1. Partiendo de 200 mg (0,60 mmol) de 1-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 27A y 168 mg (0,66 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, después de recristalización adicional a partir de etanol, se obtuvieron 207 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,18 (c, 2H), 5,08 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 185

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



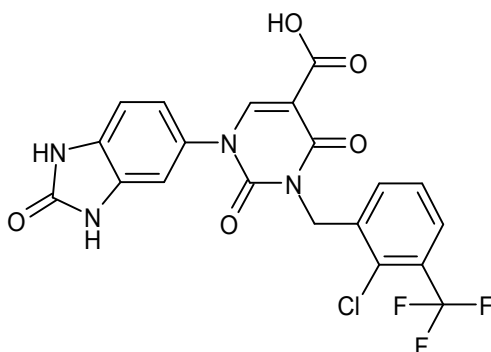
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 37. Partiendo de 200 mg (0,60 mmol) de 1-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 27A y 182 mg (0,66 mmol) de 1-(bromometil)-2-cloro-3-(trifluorometil)benceno, después de purificación adicional por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8), se obtuvieron 178 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 523$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,19 (c, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,80 (s, 2H).

Ejemplo 186

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



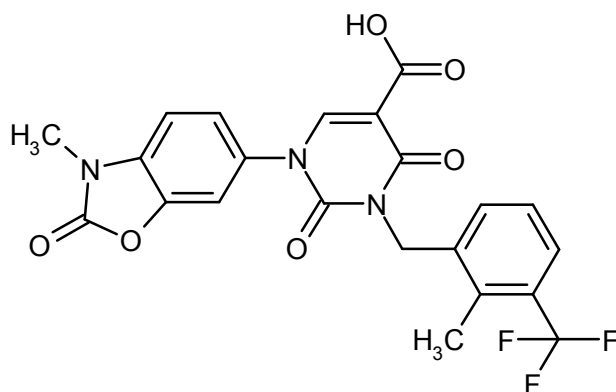
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 1 h. Partiendo de 99 mg (0,19 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 37, se obtuvieron 79 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,89$ min; $m/z = 481$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,16 (s, 2H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,87 - 10,92 (m, 2H), 12,68 (s ancho, 1H).

10 Ejemplo 187

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



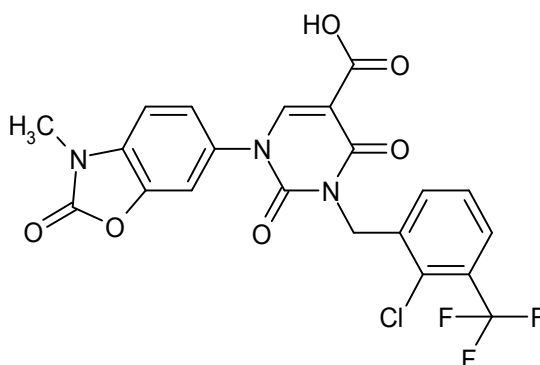
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 1 h. Partiendo de 280 mg (0,55 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 40, se obtuvieron 186 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,32 - 7,47 (m, 4H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 188

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



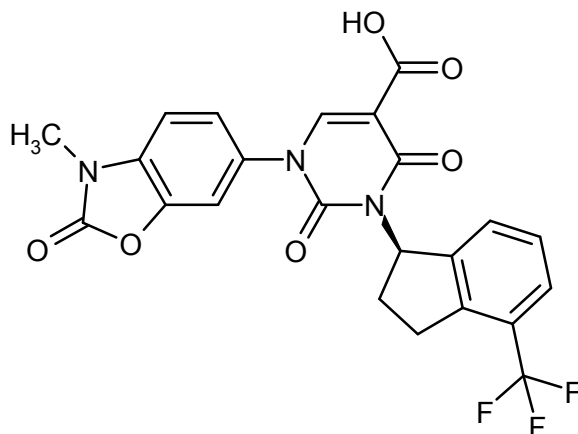
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 1 h. Partiendo de 250 mg (0,47 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 41, se obtuvieron 220 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 496$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,38 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 189

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



Se agitaron 3,40 g (6,60 mmol) del compuesto del Ejemplo 42 en 44 ml de ácido acético glacial y 22 ml de ácido clorhídrico concentrado a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriar ligeramente (aproximadamente 60 °C), la mezcla se concentró totalmente a presión reducida. El residuo amorfo se mezcló con 50 ml de isopropanol y se calentó a reflujo durante 15 min, en el transcurso de lo cual se formó un sólido. Después, la suspensión se enfrió a 10 °C y después el sólido se separó por filtración con succión. El sólido se lavó dos veces con 15 ml de isopropanol cada vez, se separó por filtración con succión y se secó a AV. Esto proporcionó 2,53 g (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

HPLC analítica quiral (procedimiento 14): $R_t = 13,3$ min; aproximadamente el 99 % de ee

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 3,12 - 3,25 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 6,58 - 6,69 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 (s ancho, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,39 (s ancho, 1H).

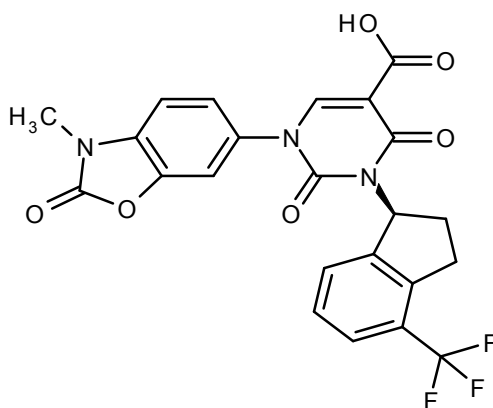
Rotación específica $\alpha_D^{20} = +135,3^\circ$ (metanol, c = 0.43).

En un experimento análogo, la rotación específica del producto se midió en cloroformo: $\alpha_D^{20} = +159,5^\circ$, (cloroformo, $c = 0,395$ g).

Un análisis de estructura por rayos X del complejo con quimasa confirmó la configuración R de este enantiómero.

Ejemplo 190

- 5 Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1S)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero S)



- 10 Se calentaron a reflujo 420 mg (0,80 mmol) del compuesto del Ejemplo 43 en 7,7 ml de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a AV. Esto proporcionó 390 mg (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

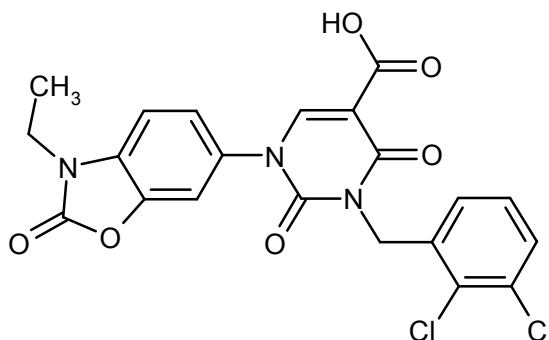
RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,37 - 2,53 (m, 1H), 2,66 (dtd, 1H), 3,10 - 3,26 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 6,58 - 6,71 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,19 (d ancho, 1H), 7,24 (s ancho, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

- 15 HPLC analítica quiral (procedimiento 14): $R_t = 9,97$ min; aproximadamente el 95 % de ee

Rotación específica: $\alpha_D^{20} = -122,5^\circ$ ($c = 0,5$, metanol).

Ejemplo 191

Ácido 3-(2,3-diclorobencil)-1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



20

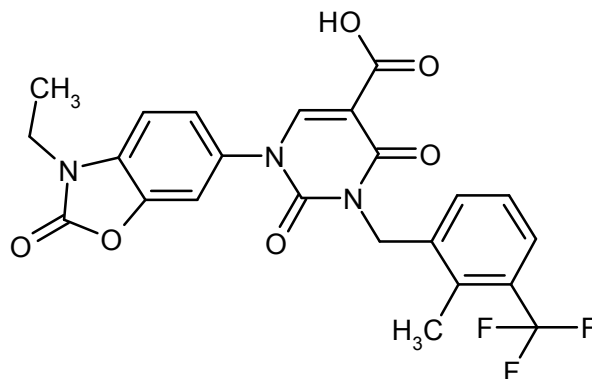
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 210 mg (0,42 mmol) de 3-(2,3-diclorobencil)-1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 45, se obtuvieron 180 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,28 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 192

5 Ácido 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



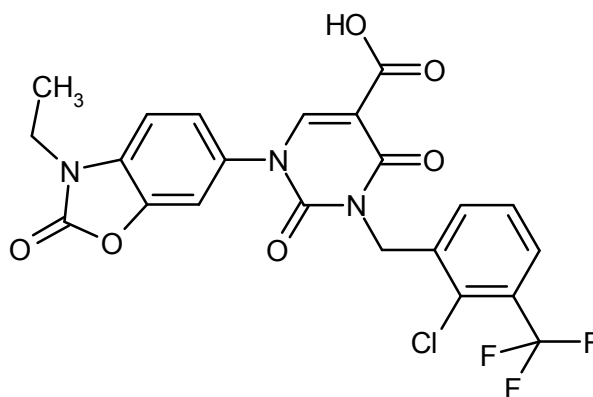
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 185 mg (0,36 mmol) de 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 44, se obtuvieron 159 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 490$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,28 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,90 (c, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,64 - 7,66 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 193

15 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



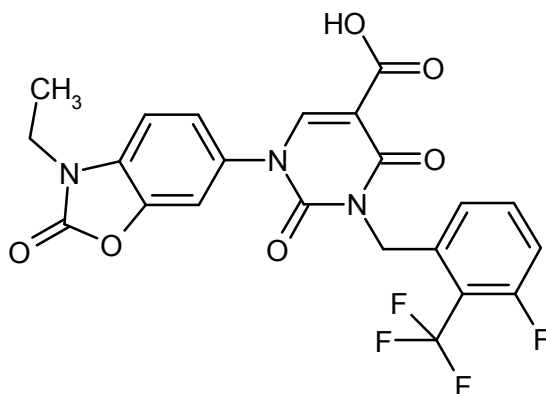
20 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 200 mg (0,37 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 46, se obtuvieron 165 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 510$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,28 (d, 3H), 3,90 (c, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,42 - 7,56 (m, 3H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

25 Ejemplo 194

Ácido 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



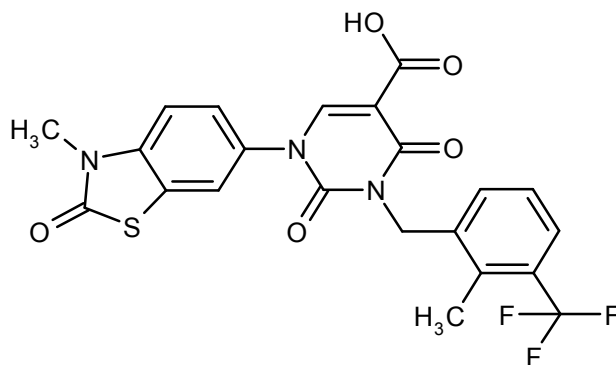
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 150 mg (0,29 mmol) de 1-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 47, se obtuvieron 105 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 3H), 7,61 - 7,70 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 195

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



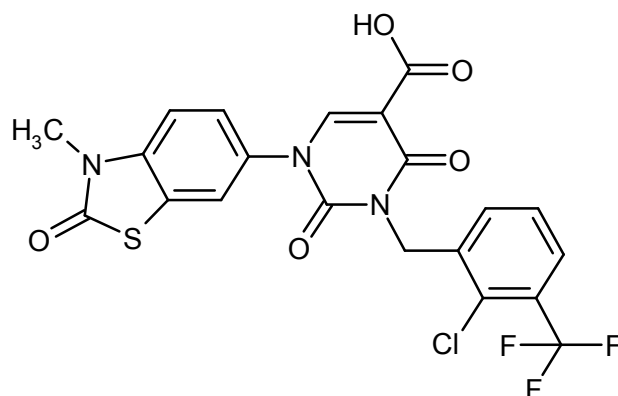
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 390 mg (0,75 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 48, se obtuvieron 314 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 492$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 196

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



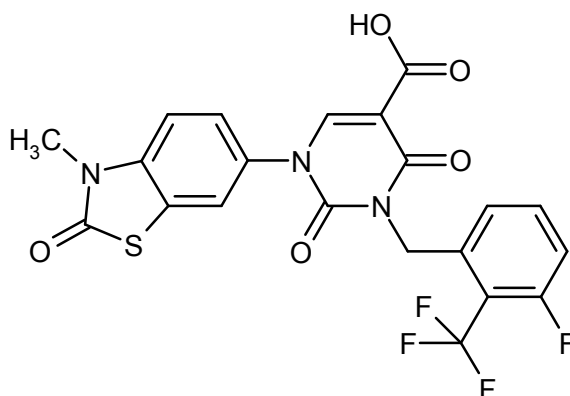
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 216 mg (0,40 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 49, se obtuvieron 155 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 512$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,45 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,49 - 7,64 (m, 3H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 197

10 Ácido 3-[2-fluoro-2-(trifluorometil)encil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



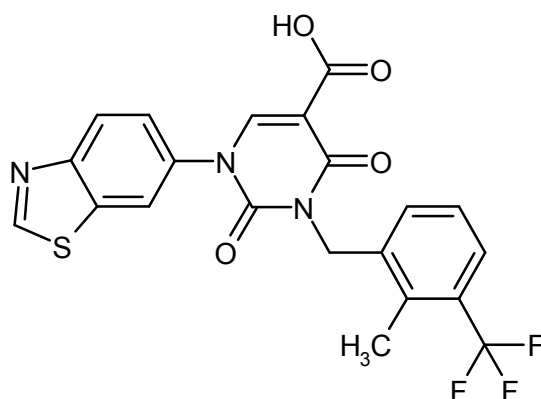
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 241 mg (0,46 mmol) de 3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)encil]-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 50, se obtuvieron 180 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 496$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,45 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 2H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 198

Ácido 1-(1,3-benzotiazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



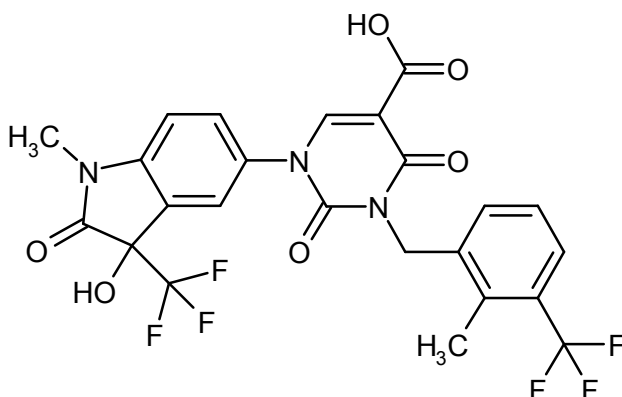
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 204 mg (0,41 mmol) de 1-(1,3-etil-1,3-benzotiazol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 98, se obtuvieron 160 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (oculto parcialmente por la señal de DMSO), 5,12 (s, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 199

- 10 Ácido 1-[3-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



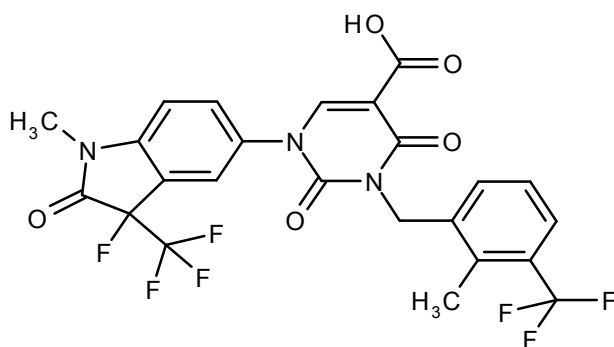
- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 20 min. Partiendo de 74 mg (0,12 mmol) de 1-[3-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 63, se obtuvieron 37 mg (53 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 558$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

- 20 Ejemplo 200

Ácido 1-[3-fluoro-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 85 mg (0,14 mmol) de 1-[3-fluoro-1-metil-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 64, se obtuvieron 66 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

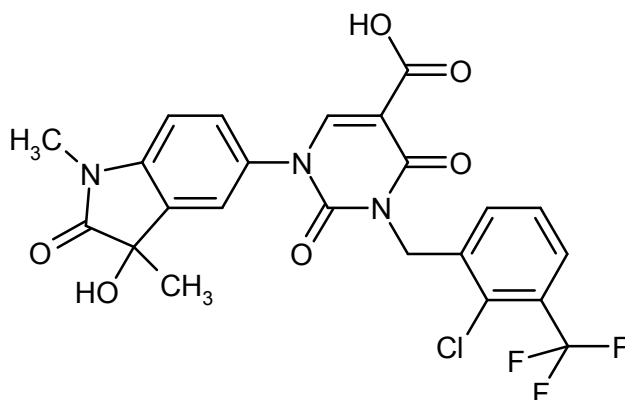
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 560$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,46 (s, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,26 (s, oculto parcialmente por la señal del agua), 5,10 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

10

Ejemplo 201

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-hidroxi-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



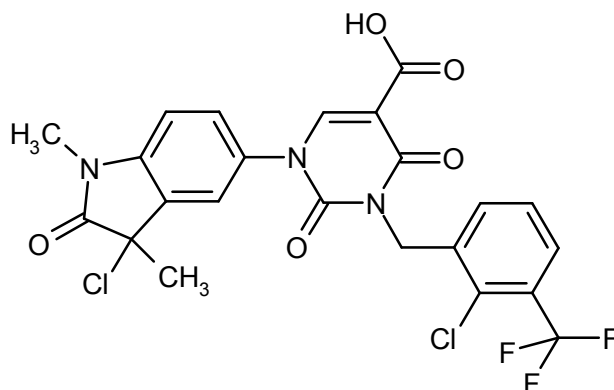
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 45 min. Partiendo de 124 mg (0,22 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3-hidroxi-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 62, se obtuvieron 54 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título, así como 24 mg (22 % del valor teórico) del Ejemplo 202. Datos analíticos del compuesto del título:

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,95$ min; $m/z = 524$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,41 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 7,59 - 7,64 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 202

25 Ácido 1-(3-cloro-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



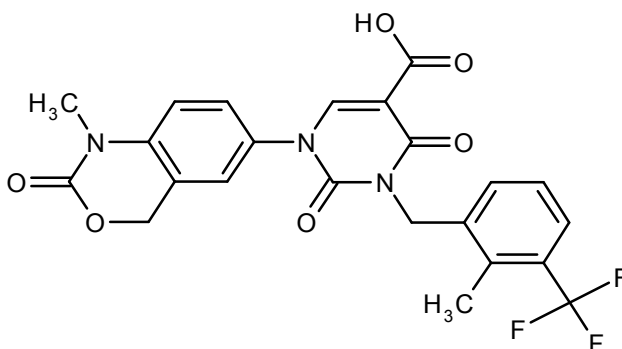
El compuesto del título (24 mg) se aisló en la síntesis del Ejemplo 201.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,87 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,77 - 7,84 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 203

Ácido 3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



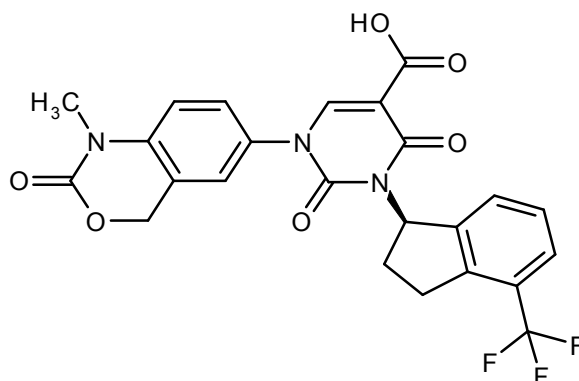
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 15 min. Partiendo de 265 mg (0,51 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 100, después de purificación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8), se obtuvieron 121 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 3,3 (oculto por la señal del agua), 5,10 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,45 - 7,48 (m, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 204

20 Ácido 1-(1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



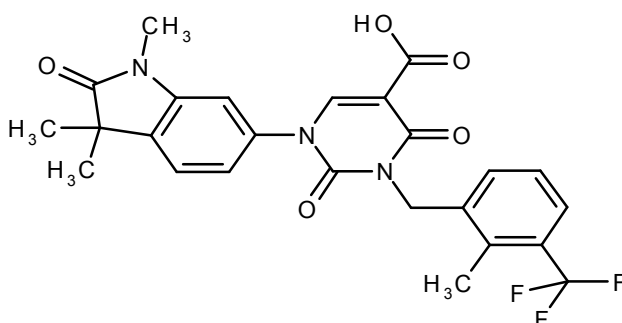
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 45 min. Partiendo de 135 mg (0,25 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 101, se obtuvieron 81 mg (59 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,39 - 2,52 (m, 1H), 2,64 - 2,71 (m, 1H), 3,12 - 3,25 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,47 - 3,61 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,60 - 6,70 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,18 - 12,70 (m, 2H).

10 Ejemplo 205

Ácido 3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



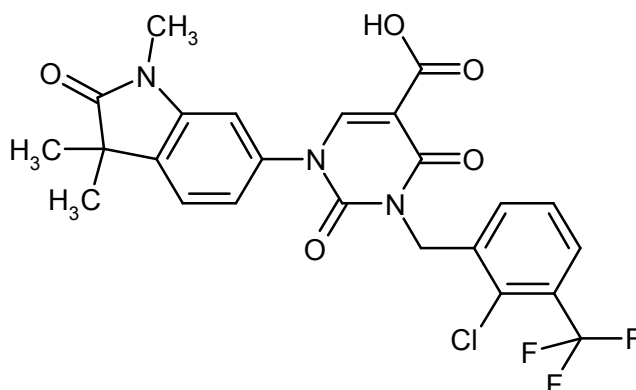
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 45 min. Partiendo de 127 mg (0,24 mmol) de 3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 59, después de purificación por medio de HPLC preparativa (procedimiento 8), se obtuvieron 76 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 206

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



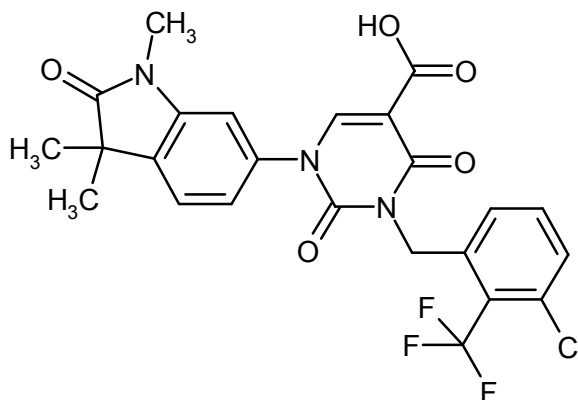
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 2 h, excepto en que el MTBE se reemplazó por ciclohexano para el procesamiento. Partiendo de 125 mg (0,35 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 60, se obtuvieron 134 mg (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

10 Ejemplo 207

Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



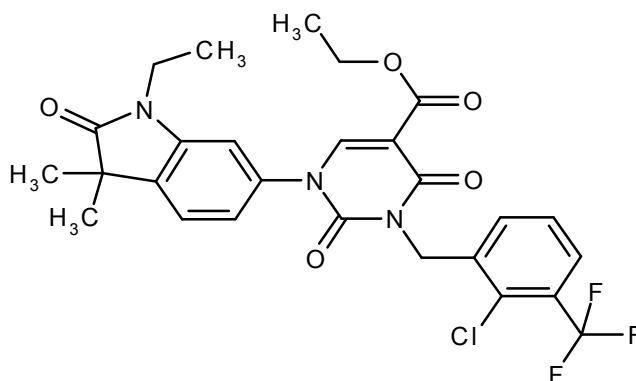
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 45 min. Partiendo de 122 mg (0,22 mmol) de 3-[3-cloro-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 61, se obtuvieron 87 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (s, 6H), 3,15 (s, 3H), 5,24 (s ancho, 2H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 208

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxo-3,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



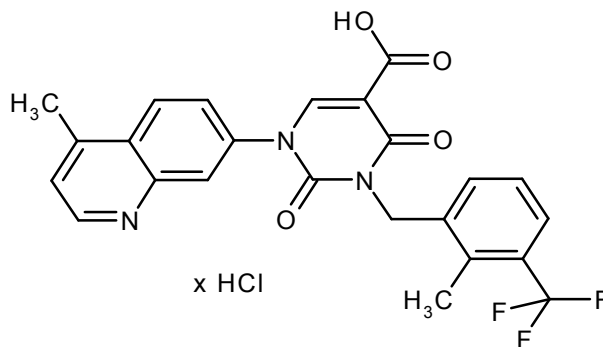
Se cargaron inicialmente 371 mg (0,69 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 68 en THF (5 ml) a 0 °C en atmósfera de argón y se añadieron 29 mg (contenido: 60 %, 0,72 mmol) de hidruro de sodio. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y después se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 113 mg (0,72 mmol) de yodoetano en 1 ml de THF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 2 días. Para el procesamiento, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 50 mg (12 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 564$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,16 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,70 (c, 2H), 4,20 (c, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 3H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,52 (s, 1H).

Ejemplo 209

Clorhidrato del ácido 1-(4-metilquinolin-7-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



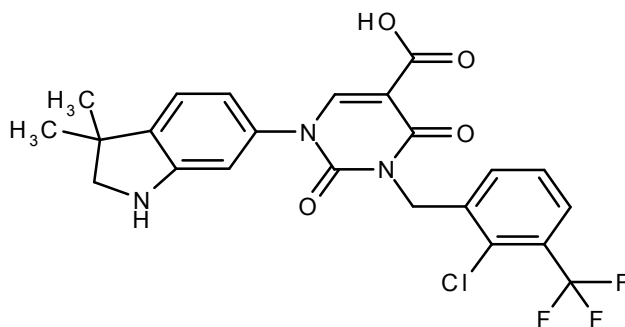
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 200 mg (0,40 mmol) de 1-(4-metilquinolin-7-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 99, se obtuvieron 173 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 470$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,48 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,80 (s ancho, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 8,28 - 8,36 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,93 - 8,98 (m, 1H), 12,75 (s ancho, 1H).

Ejemplo 210

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



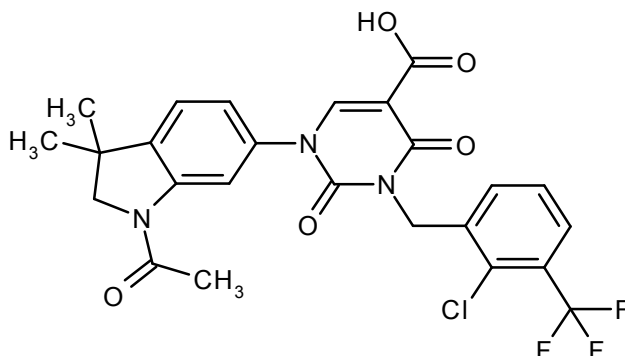
Se agitaron 228 mg (0,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 69 en 4,4 ml de ácido acético glacial/ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) a 120 °C (temperatura del baño) durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se mezcló con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó en MTBE y el sólido formado se separó por filtración, se lavó con un poco de MTBE y se secó a AV. Esto proporcionó 160 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,25 (s, 6H), 3,25 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,88 (s ancho, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,67 (s ancho, 1H).

Ejemplo 211

Ácido 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



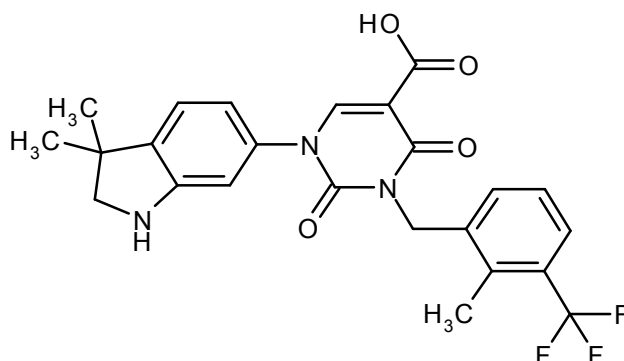
Se cargaron inicialmente 160 mg (0,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 210 en THF (1,4 ml), después se añadieron 90 μ l (0,65 mmol) de trietilamina y 34 μ l (0,36 mmol) de anhídrido acético y la mezcla se agitó a TA durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó con MTBE y el sólido se separó por filtración con succión y se secó a 50 °C a presión reducida. Esto proporcionó 85 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 536$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 8,13 - 8,16 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,69 (s ancho, 1H).

Ejemplo 212

Ácido 1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



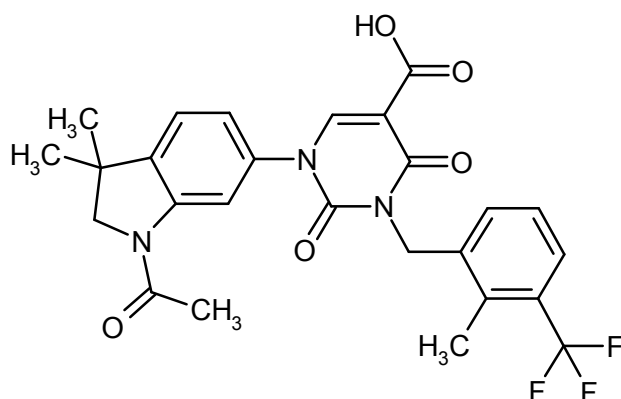
De forma análoga al Ejemplo 210, se hidrolizaron 253 mg (0,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 70 y el producto se purificó. Esto proporcionó 174 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 474$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,86 (s ancho, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,26 - 7,45 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 12,68 (s ancho, 1H).

Ejemplo 213

Ácido 1-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



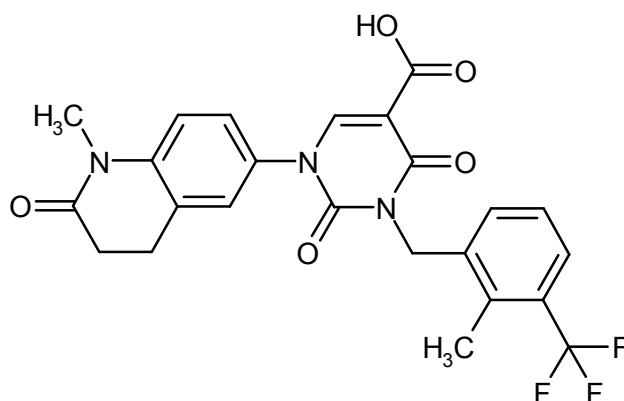
- 10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 211. Partiendo de 174 mg (0,36 mmol) de 1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 2, se obtuvieron 135 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,34 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 12,69 (s ancho, 1H).

Ejemplo 214

- 20 Ácido 1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



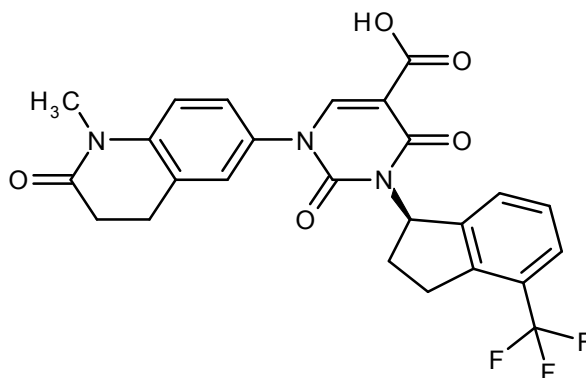
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 267 mg (0,51 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 102, se obtuvieron 218 mg (83 % del valor teórico) del compuesto.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 2,56 - 2,61 (m, 2H), 2,89 - 2,94 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,32 - 7,46 (m, 4H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 215

Ácido 1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



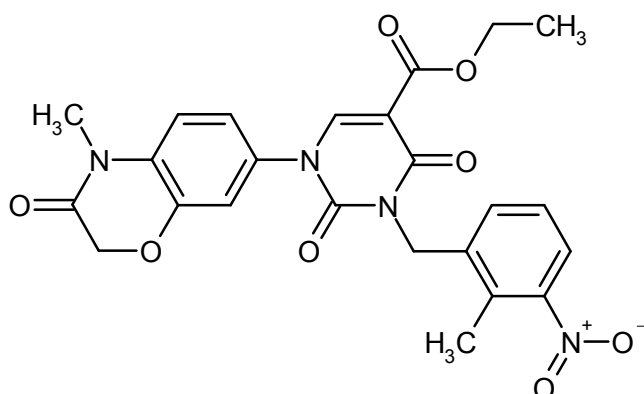
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 45 min. Partiendo de 83 mg (0,15 mmol) de 1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 103, se obtuvieron 39 mg (46 % del valor teórico) del compuesto.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,42 - 2,52 (m, 1H), 2,63 - 2,66 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 2,69 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 1H), 6,60 - 6,71 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Ejemplo 216

3-(2-Metil-3-nitrobencil)-1(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



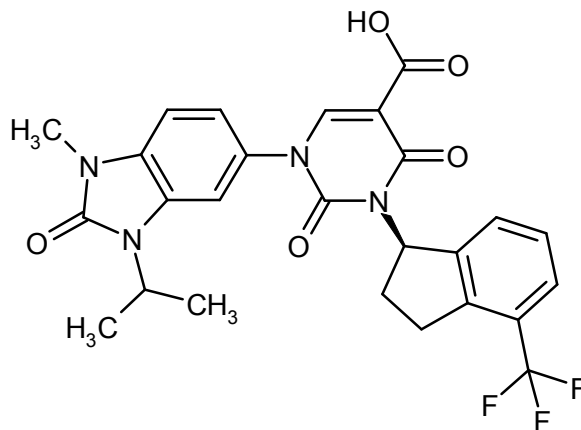
Se cargaron inicialmente 200 mg (0,58 mmol) de 1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-dioxo--1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 119A en acetonitrilo (7,5 ml). Se añadieron 108 mg (0,58 mmol) de cloruro de 2-metil-3-nitrobencilo, 160 mg (1,16 mmol) de carbonato de potasio y 48 mg (0,29 mmol) de yoduro de potasio y la mezcla se agitó a 60 °C durante 41 h. La mezcla enfriada a TA se separó completamente por HPLC preparativa (procedimiento 8) y el producto aislado se secó a AV. Esto proporcionó 218 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua, 3H), 4,71 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 217

Ácido 1-(3-isopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



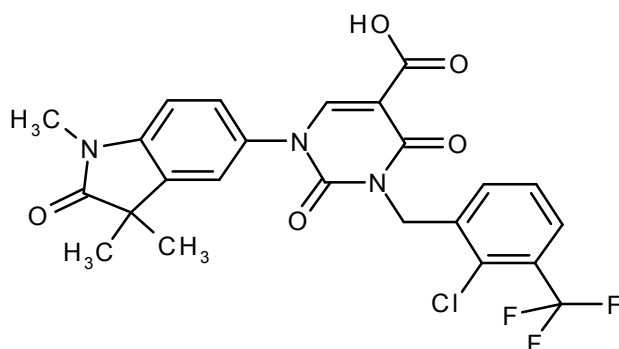
Se calentaron 122 mg (0,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 114 en 3,8 ml de ácido acético glacial/ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) a 120 °C (temperatura del baño) durante 1 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 30 ml de agua y el producto precipitado se separó por filtración con succión. El sólido se lavó con agua y se secó a AV. Esto proporcionó 107 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,43$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,42 (d, 3H), 1,43 (d, 3H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 3,04 - 3,16 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 4,54 (sept, 1H), 6,51 - 6,62 (m, 1H), 6,88 - 7,01 (m, 3H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,29 (s ancho, 1H).

Ejemplo 218

Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



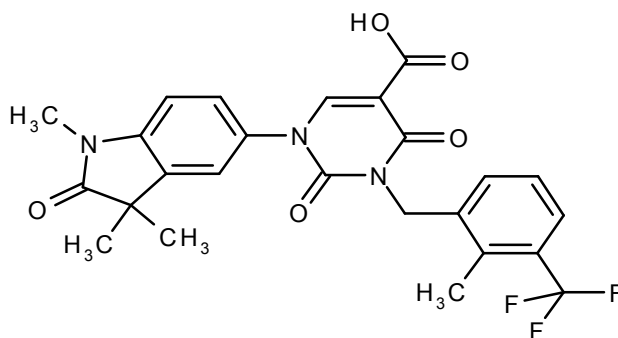
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 200 mg (0,36 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 52, se obtuvieron 161 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,30 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 219

Ácido 3-[2-metil-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



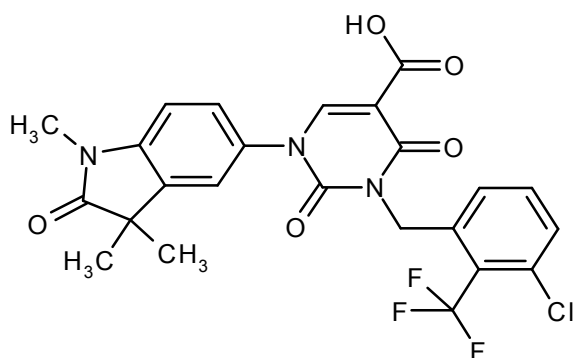
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 200 mg (0,38 mmol) de 3-[2-metil-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 53, se obtuvieron 153 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 220

Ácido 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



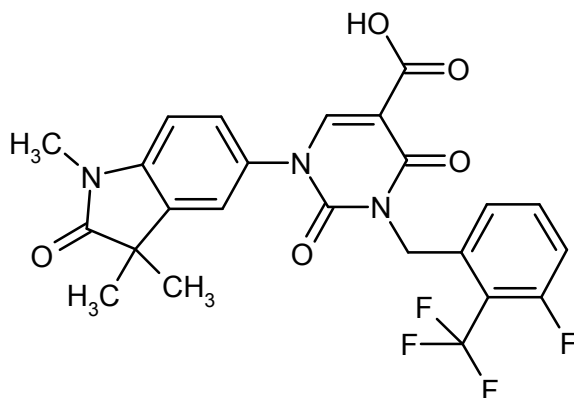
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 109 mg (0,20 mmol) de 3-[3-cloro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 54, se obtuvieron 83 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 522$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 5,24 (s ancho, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 221

10 Ácido 3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



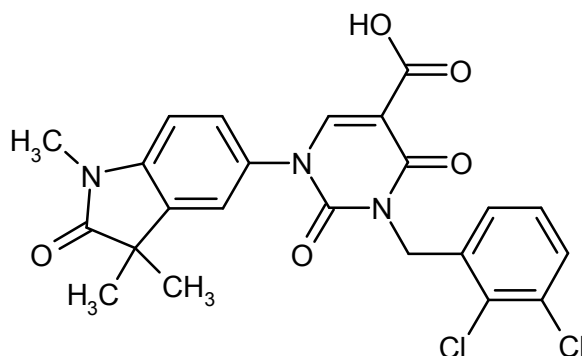
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 230 mg (0,43 mmol) de 3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 55, se obtuvieron 193 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 506$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,52 - 7,54 (m, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 222

Ácido 3-(2,3-diclorobencil)-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



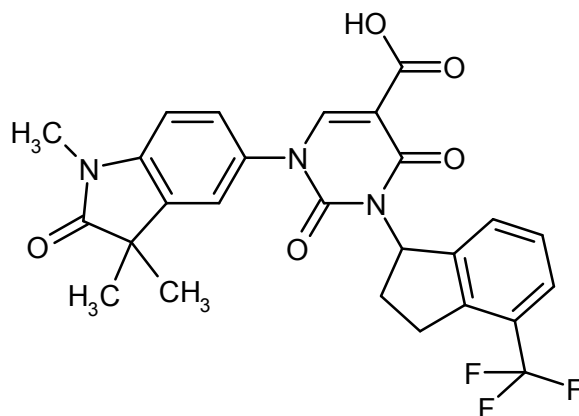
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121. Partiendo de 200 mg (0,39 mmol) de 3-[2,3-diclorobencil]-2,4-dioxo-1-(1,3,3-trietil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 56, se obtuvieron 173 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 223

10 Ácido 2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



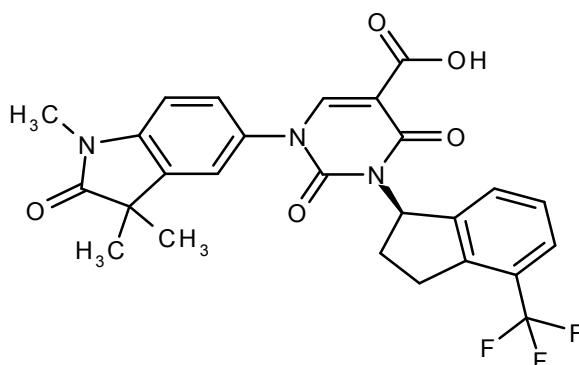
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 131. Partiendo de 507 mg (0,93 mmol) de 2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 57, después de purificación por medio de HPLC (procedimiento 8), se obtuvieron 121 mg (26 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 514$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (s ancho, 6H), 2,38 - 2,47 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 1H, oculto por la señal DMSO), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 1H, oculto parcialmente por la señal del agua), 6,34 - 6,60 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 12,69 (s ancho, 1H).

20 Ejemplo 224

Ácido 2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 147 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 58 y el producto se aisló. Esto proporcionó 120 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

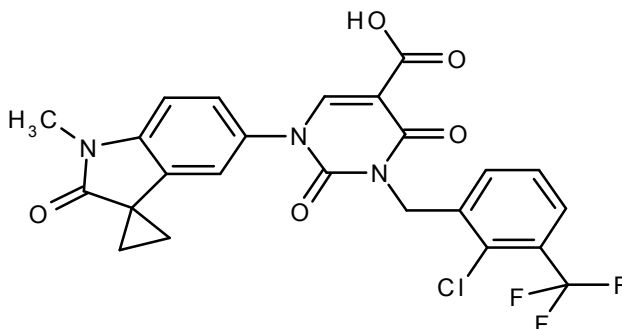
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 514$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (s ancho, 6H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 1H, oculto por la señal de DMSO), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,22 - 3,36 (m, 1H oculto parcialmente por la señal del agua), 6,34 - 6,61 (m ancho, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 2H), 7,47 - 7,57 (m, 3H), 8,38 (s, 1H), 12,69 (s ancho, 1H).

α_D^{20} [cloroformo, c = 0,385] = +130,1°.

Ejemplo 225

- 10 Ácido 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



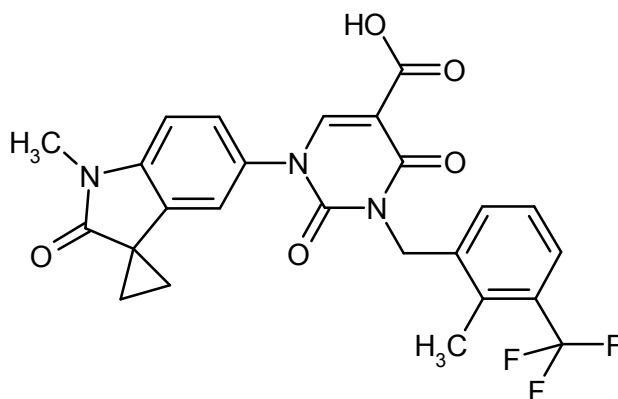
- 15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 131. Partiendo de 147 mg (0,26 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)encil]-1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 65, después de purificación por medio de HPLC (procedimiento 8), se obtuvieron 30 mg (21 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,65 - 1,70 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,20 - 7,23 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 226

- Ácido 1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)encil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



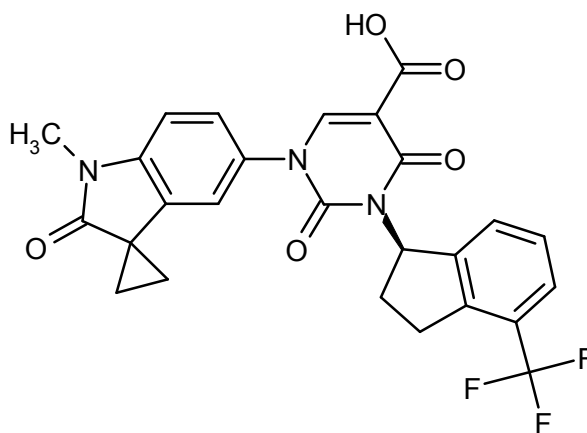
La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 131. Partiendo de 130 mg (0,24 mmol) de 1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 66, después de purificación por medio de HPLC (procedimiento 7), se obtuvieron 27 mg (22 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,55 - 1,60 (m, 2H), 1,65 - 1,69 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 227

Ácido 1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



Se agitaron 7,81 g (92 % de pureza, 13,31 mmol) de 1-(1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-3-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 67 en 117 ml de una mezcla de ácido acético/agua/ácido sulfúrico conc. (12:8:1) a 120 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción enfriada se mezcló con agua y el sólido precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El licor madre se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC (procedimiento 7) junto con el sólido aislado previamente. El producto aislado (95 % de pureza) se disolvió en 2-propanol en ebullición y la solución se enfrió durante toda la noche. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con 2-propanol y después se secó a alto vacío. Esto proporcionó 5,22 g (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

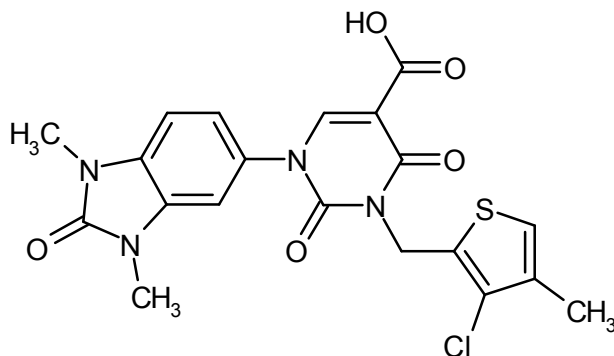
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 512$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,46 - 1,53 (m, 2H), 1,62 - 1,69 (m, 2H), 2,31 - 2,44 (m, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 3,04 - 3,14 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 6,50 - 6,60 (m, 1H), 6,71 (s ancho, 1H), 6,90 (d, 1H),

7,08 - 7,16 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 228

Ácido 3-[(3-cloro-4-metil-2-tienil)metil]-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



5

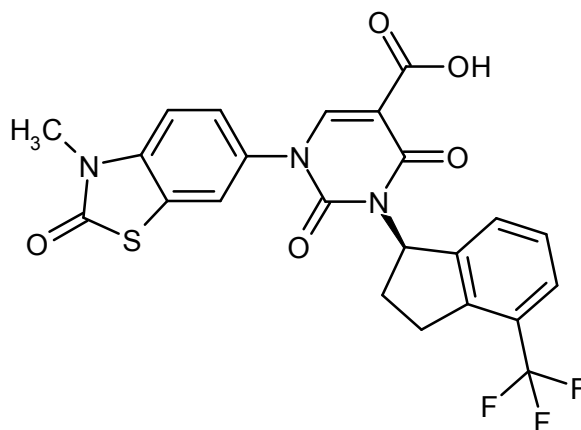
Se calentaron 22 mg (43 μ mol) del compuesto del Ejemplo 105 en 1 ml de ácido acético glacial/ácido clorhídrico conc. 2:1 a 120 °C (temperatura del baño) durante 4 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 10 ml de agua y el producto precipitado se separó por filtración con succión. El sólido se agitó con dietiléter, se separó de nuevo por filtración con succión y se secó a AV. Esto proporcionó 15 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 1): R_t = 0,97 min; m/z = 461 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,12 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 229

15 Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



20 Se calentaron 6,20 g (11,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 51 en 150 ml de ácido acético glacial/ácido clorhídrico conc. 2:1 a 120 °C (temperatura del baño) durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en 1 l de agua helada. El producto precipitado se separó por filtración con succión. El sólido se agitó con dietiléter, se separó de nuevo por filtración con succión y se secó a AV. Esto proporcionó 5,04 g (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,14 min; m/z = 504 (M+H)⁺.

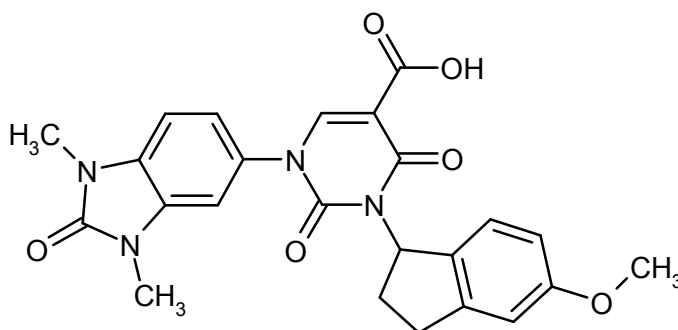
RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,39 - 2,53 (m, 1H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 3,42 - 3,56 (m, 4H), 6,58 - 6,71 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

Para otros lotes del compuesto del título, que se prepararon de forma análoga, se recogieron los datos adicionales siguientes:

α_D^{20} [cloroformo, c = 0,365] = +148,6°.

Ejemplo 230

- 5 Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



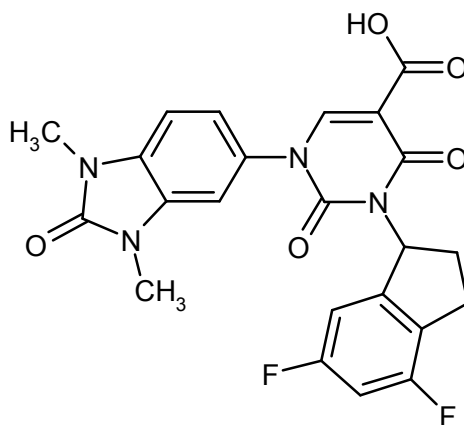
- 10 Se calentaron a reflujo 86 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 120 y 49 mg (0,58 mmol) de bicarbonato de sodio en 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de agua durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y se separó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 24 mg (29 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,90$ min; $m/z = 463$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,31 - 2,47 (m, 2H), 2,83 - 2,95 (m, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 6,29 - 6,47 (m, 1H), 6,67 - 6,74 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 12,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 231

Ácido 3-(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



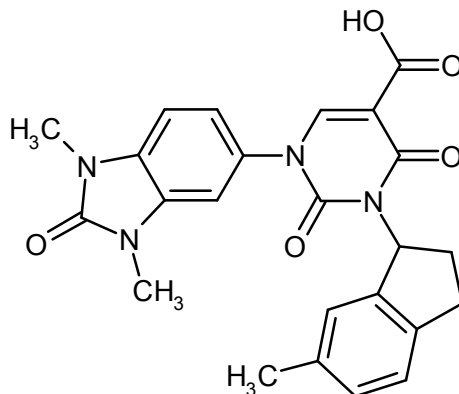
- 20 De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 173 mg (0,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 106. Esto proporcionó 130 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,99$ min; $m/z = 469$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,38 - 2,48 (m, 2H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 2,84 - 2,98 (m, 1H), 3,02 - 3,18 (m, 1H), 3,34 (s ancho, 3H), 6,22 - 6,60 (m, 1H), 7,03 (t, 2H), 7,12 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 12,67 (s ancho, 1H).

Ejemplo 232

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



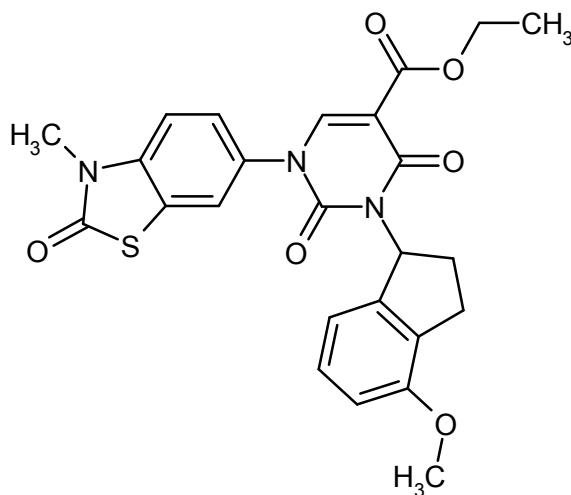
- 5 Se cargaron inicialmente 127 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 107 en 2,5 ml de acetonitrilo. Se añadieron 74 mg (0,88 mmol) de bicarbonato de sodio y 2,5 ml de agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se separó completamente por HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 78 mg (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 447$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,25 (s, 3H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,82 - 2,93 (m, 1H), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 6,23 - 6,54 (m, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 233

- 15 3-(4-Metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



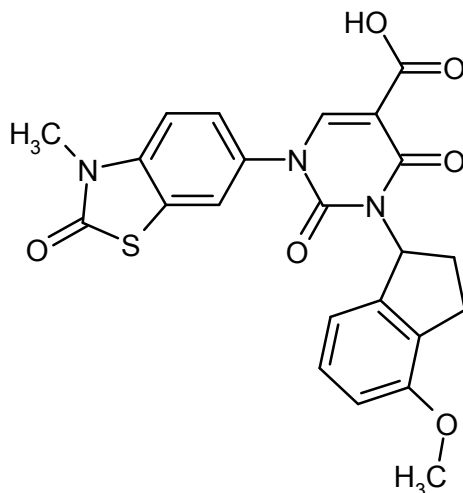
- 20 En atmósfera de argón, se mezcló gota a gota una solución de 200 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 31A y 453 mg (1,73 mmol) de trifetilfosfina en 15,8 ml de THF/DMF 1:1 (v/v) con 227 μ l (1,15 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. Después se añadieron 123 mg (0,75 mmol) del compuesto del Ejemplo 103A y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Con refrigeración con hielo, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 min y después se separó por HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 118 mg (41 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 494$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,26 - 2,46 (m, 2H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,95 - 3,10 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,09 - 4,27 (m, 2H), 6,25 - 6,57 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,35 - 7,64 (m, 2H), 7,83 (s ancho, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 234

- 5 Ácido 3-(4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



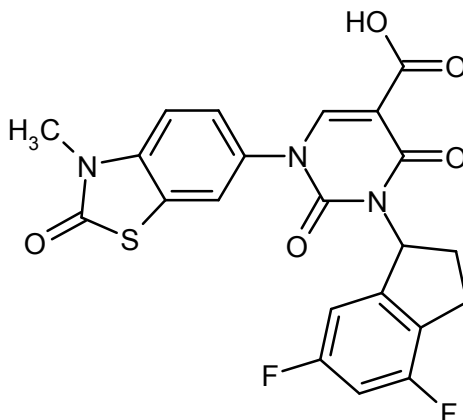
- 10 Se calentaron a reflujo 115 mg (0,23 mmol) del compuesto del Ejemplo 233 en 7,2 ml de ácido acético glacial/ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) durante 1 h. Después de enfriar a TA, toda la mezcla de reacción se separó por HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 42 mg (39 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 466$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2,26 - 2,38 (m, 1H), 2,44 - 2,56 (m, 1H), 2,78 - 2,89 (m, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,46 - 6,58 (m, 1H), 6,62 - 6,73 (m, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 1H), 7,37 (s ancho, 1H), 8,44 (s, 1H).

15 Ejemplo 235

- Ácido 3-(4,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



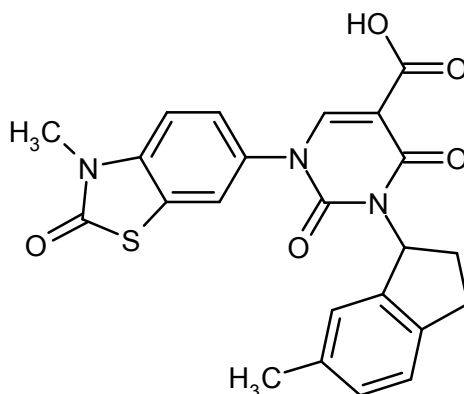
- 20 Se calentaron a reflujo 170 mg (0,34 mmol) del compuesto del Ejemplo 108 en 7 ml de ácido acético glacial y 3,5 ml de ácido clorhídrico conc. durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 133 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 472$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,32 - 2,45 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,84 - 2,97 (m, 1H), 3,14 - 3,26 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 6,44 - 6,56 (m, 1H), 6,58 - 6,70 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,37 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H).

5 Ejemplo 236

Ácido 3-(6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



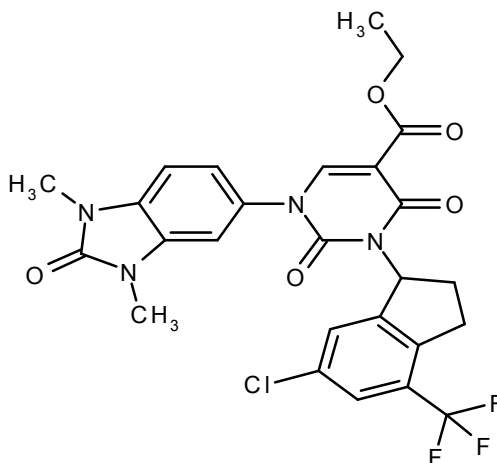
10 Se hidrolizaron 127 mg (0,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 109 en condiciones alcalinas de forma análoga al Ejemplo 232 y el producto se purificó. Esto proporcionó 56 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 450$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,22 (s, 3H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 2,43 - 2,55 (m, 1H), 2,82 - 2,94 (m, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 6,44 - 6,55 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (s ancho, 1H), 8,45 (s, 1H).

15 Ejemplo 237

3-(6-Cloro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



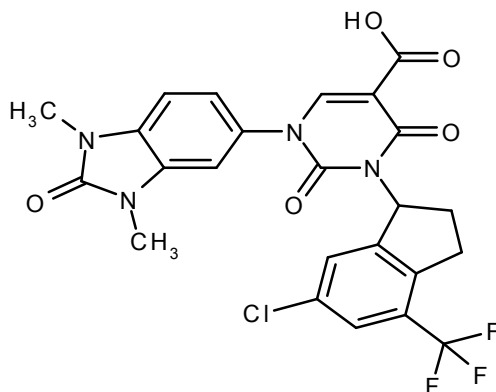
20 De forma análoga al Ejemplo 233, se hicieron reaccionar 200 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A con 179 mg (0,76 mmol) de 6-cloro-4-(trifluorometil)indan-1-ol del Ejemplo 108A y el producto se aisló. Esto proporcionó 260 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título con una pureza del 87 %.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 563$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,22 (t ancho, 3H), 2,36 - 2,55 (m, 2H, oculto parcialmente por la señal de DMSO), 3,00 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,29 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,13 - 4,25 (m, 2H), 6,29 - 6,54 (m, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 7,39 (s ancho, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (s ancho, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 238

- 5 Ácido 3-(6-cloro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



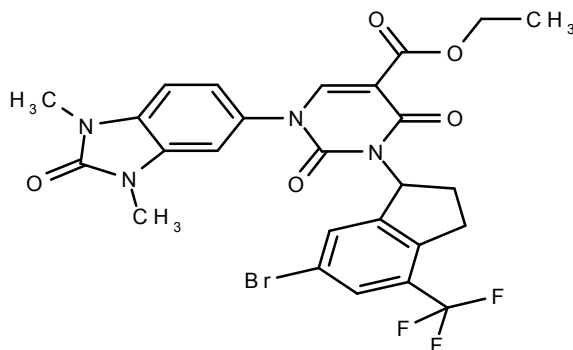
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 260 mg (0,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 237 y el producto se aisló. Esto proporcionó 200 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 10 CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,09 min; m/z = 535 (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 2,35 - 2,46 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 3,00 - 3,12 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,35 - 3,44 (m, 1H), 6,49 - 6,60 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 239

- 15 3-(6-Bromo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



De forma análoga al Ejemplo 233, se hicieron reaccionar 226 mg (0,66 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A con 240 mg (0,85 mmol) de 6-bromo-4-(trifluorometil)indan-1-ol del [Ejemplo 113A](#) y el producto se aisló. Esto proporcionó 230 mg (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

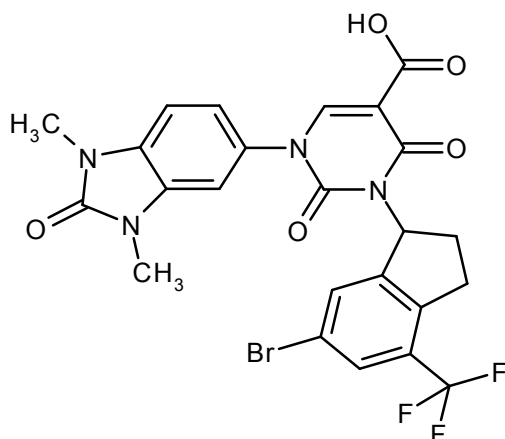
- 20 CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,17 min; m/z = 607 (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1,23 (t, 2H), 2,28 - 2,43 (m, 1H), 2,52 (dtd, 1H), 3,00 (dt, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,29 - 3,41 (m, 1H, parcialmente oculto por las señales de metilo), 4,21 (c, 2H), 6,42 - 6,65 (m, 1H), 6,88 (s ancho, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 240

- 25 Ácido 3-(6-bromo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-

2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



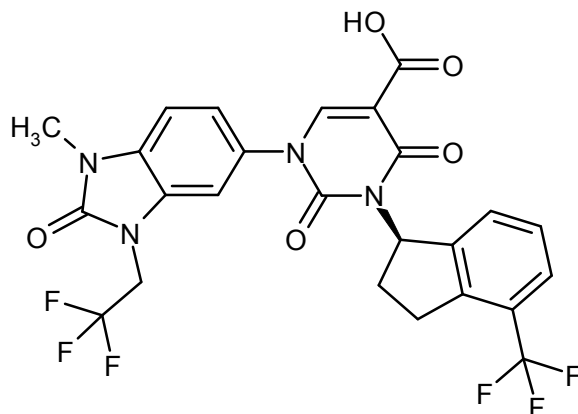
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 52 mg (86 μ mol) del compuesto del Ejemplo 238 y el producto se aisló. Esto proporcionó 23 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 579$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,41 - 2,54 (m, 1H), 2,61 - 2,74 (m, 1H), 3,06 - 3,18 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,43 - 3,51 (m, 1H), 6,57 - 6,69 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 241

10 Ácido 1-(1-metil-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



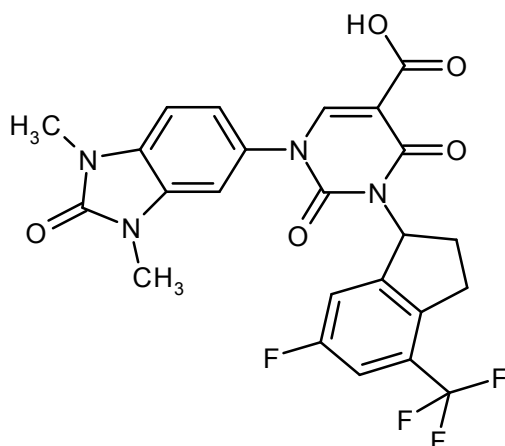
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 370 mg (0,62 mmol) del compuesto del Ejemplo 28 y el producto se aisló. Esto proporcionó 314 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 569$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,51 - 2,65 (m, 1H), 3,03 - 3,17 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 4,41 (c, 2H), 6,51 - 6,63 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 242

20 Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[6-fluoro-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



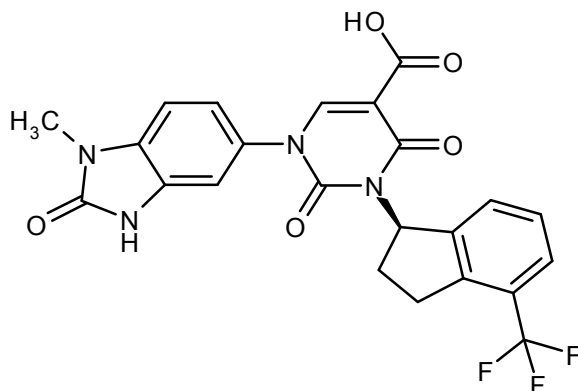
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 63 mg (115 μ mol) del compuesto del Ejemplo 110 y el producto se aisló. Esto proporcionó 47 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,44 - 2,57 (m, 1H), 2,63 - 2,76 (m, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 6,56 - 6,68 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,01 - 7,10 (m, 3H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,36 (s ancho, 1H).

Ejemplo 243

- 10 Ácido 1-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



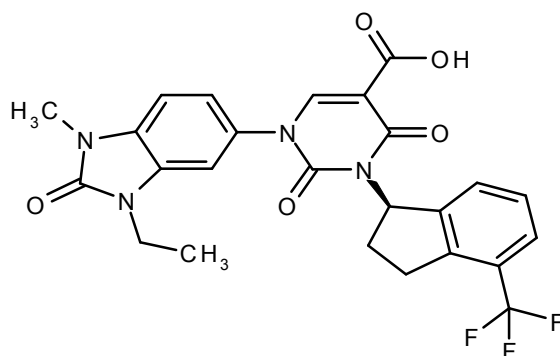
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 600 mg (1,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 112 (tiempo de reacción: 4 h) y el producto se aisló. Esto proporcionó 540 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,20$ min; $m/z = 487$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,32 - 2,45 (m, 1H), 2,51 - 2,64 (m, 1H), 3,02 - 3,17 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,36 - 3,47 (m, 1H), 6,52 - 6,61 (m, 1H), 6,96 (s, 3H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,36 (s ancho, 1H).

Ejemplo 244

- 20 Ácido 1-(3-etil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



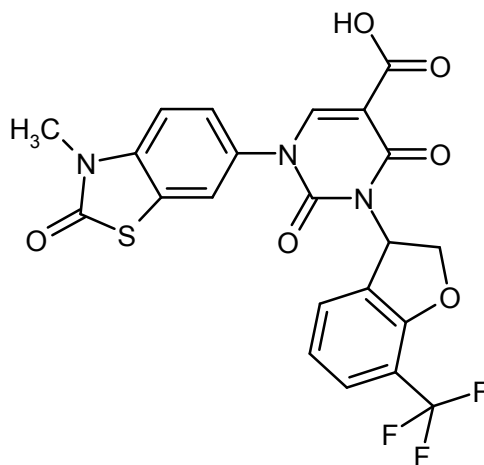
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 73 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 113 y el producto se aisló. Esto proporcionó 58 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,36$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,33 - 2,45 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 3,04 - 3,17 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,37 - 3,48 (m, 1H), 3,83 (c, 2H), 6,51 - 6,61 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 2H), 7,21 - 7,31 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,35 (s ancho, 1H).

Ejemplo 245

- 10 Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[7-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofur-3-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



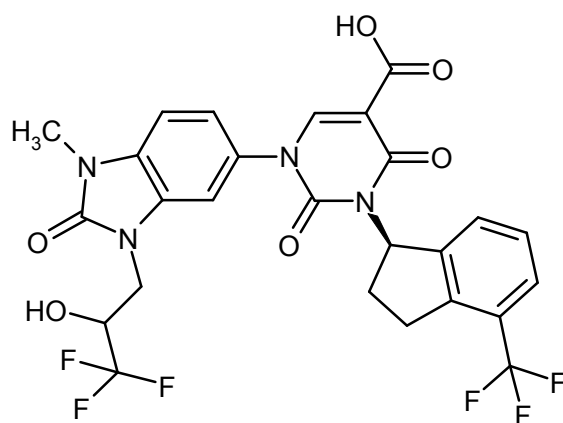
De forma análoga al Ejemplo 234, se hidrolizaron 32 mg (60 μ mol) del compuesto del Ejemplo 119 y el producto se aisló. Esto proporcionó 19 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 506$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 3,38 (s, 3H), 4,74 - 4,88 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,67 - 12,36 (s ancho, 1H).

Ejemplo 246

- Ácido 1-(1-metil-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



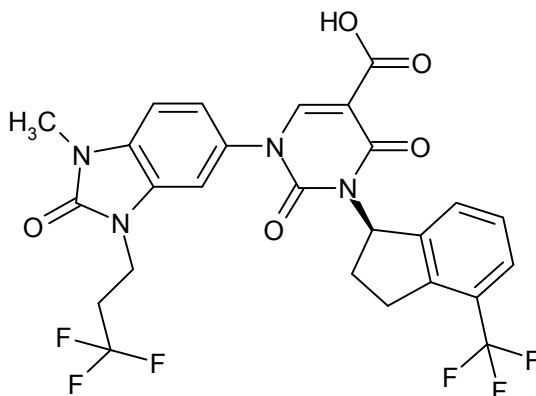
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 180 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 115 y el producto se aisló. Esto proporcionó 152 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 599$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,52 - 2,65 (m, 1H), 3,03 - 3,16 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,42 - 3,51 (m, 1H), 3,99 - 4,08 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,22 - 4,37 (m, 2H), 6,50 - 6,64 (m, 1H), 7,03 (d, 3H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 12,29 (s ancho, 1H).

Ejemplo 247

- 10 Ácido 1-(1-metil-2-oxo-3-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



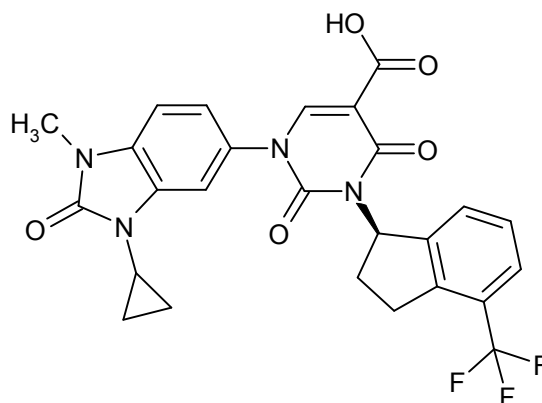
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 160 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 116 y el producto se aisló. Esto proporcionó 140 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 583$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,47 - 2,58 (m, 1H), 2,60 - 2,77 (m, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,49 - 3,61 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,63 - 6,76 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 12,46 (s ancho, 1H).

Ejemplo 248

- 20 Ácido 1-(3-ciclopropil-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R)



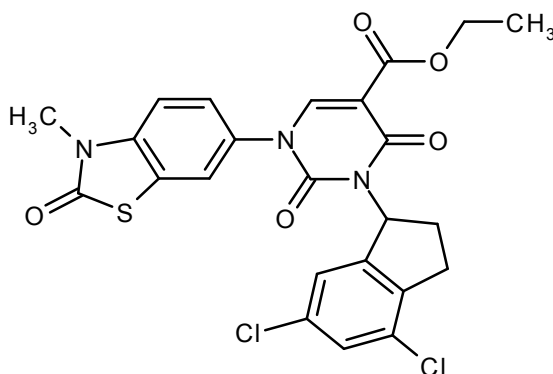
De forma análoga al Ejemplo 234, se hidrolizaron 160 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 117. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de acetonitrilo y se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 140 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 527$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 0,84 - 0,93 (m, 2H), 0,95 - 1,03 (m, 2H), 2,34 - 2,48 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,73 - 2,83 (m, 1H), 3,05 - 3,16 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,36 - 3,49 (m, 1H), 6,51 - 6,63 (m, 1H), 6,89 - 6,99 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 249

- 10 3-(4,6-Dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



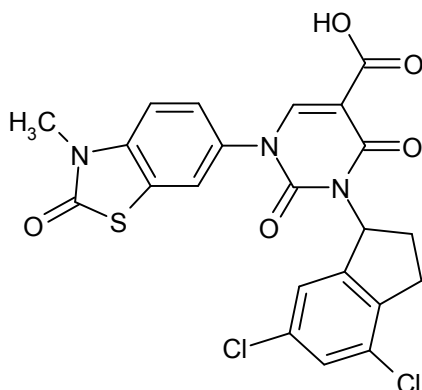
- 15 Se cargaron inicialmente 101 mg (0,29 mmol) del compuesto del Ejemplo 31A, 71 mg (0,35 mmol) de 4,6-dicloroindan-1-ol del [Ejemplo 114A](#) y 137 mg (0,52 mmol) de trifetilfosfina en 8 ml de THF/DMF 1:1 (v/v) y se añadieron gota a gota 97 μ l (0,49 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Con refrigeración con hielo, se añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó posteriormente durante 15 min y después se purificó completamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 101 mg (65 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,37 - 2,52 (m, 1H), 2,63 (dtd, 1H), 2,93 - 3,08 (m, 1H), 3,25 - 3,40 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 4,34 (c, 2H), 6,65 (s ancho, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 250

- 25 Ácido 3-(4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



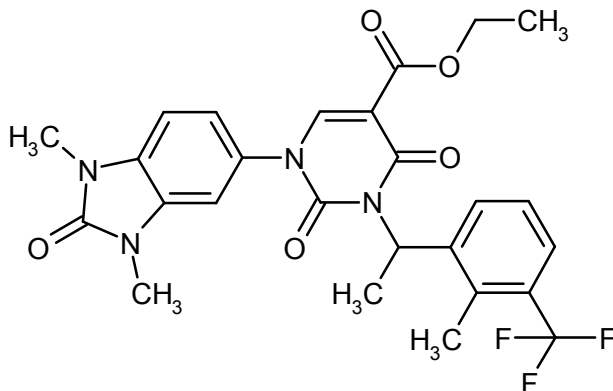
De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 106 mg (0,20 mmol) del compuesto del Ejemplo 249 y el producto se aisló. Esto proporcionó 74 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 505$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 2,37 - 2,51 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,95 - 3,06 (m, 1H), 3,24 - 3,36 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 6,54 - 6,71 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 1H), 8,56 (s, 1H).

Ejemplo 251

- 10 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



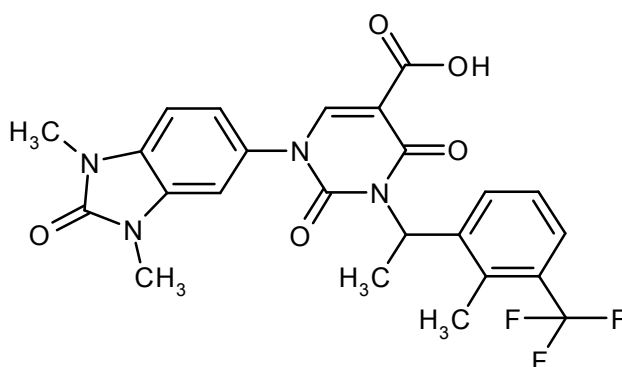
- 15 Se cargaron inicialmente 250 mg (0,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A, 198 mg (90 % de pureza, 0,87 mmol) de 1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etanol del Ejemplo 115A y 324 mg (1,23 mmol) de trifenilfosfina en 6,5 ml de THF/DMF 1:2 (v/v) y se añadieron gota a gota 229 μ l (1,16 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Con refrigeración con hielo, se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó posteriormente durante 10 min y después se purificó mediante HPLC preparativa (procedimiento 7). Esto proporcionó 153 mg (40 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 531$ (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 1,87 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,27 (c, 2H), 6,30 (c, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 - 7,07 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 252

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 140 mg (0,26 mmol) del compuesto del Ejemplo 251 y el producto se aisló. Esto proporcionó 79 mg (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

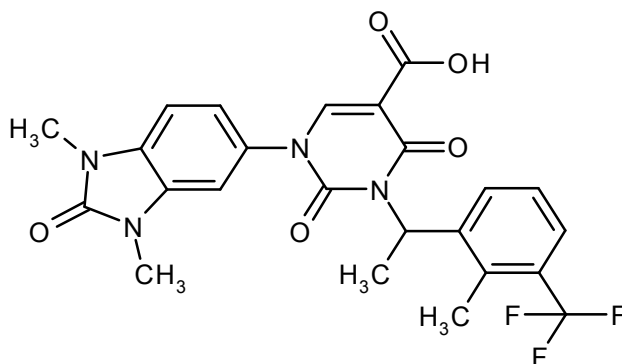
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 503$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,92 (d, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,35 (c, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,5 (s ancho, 1H).

Mediante HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 16), el producto se separó en sus enantiómeros: véanse los ejemplos 253 y 254.

Ejemplo 253

- 10 Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 1)

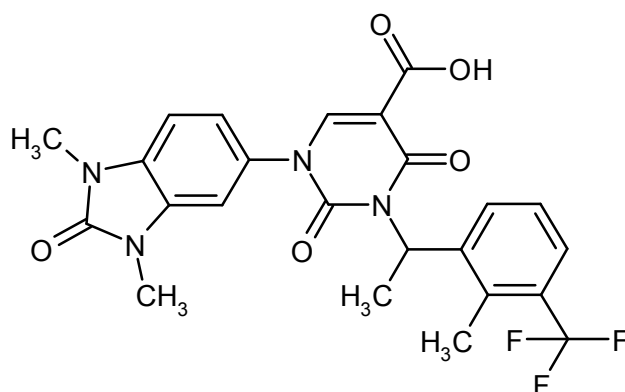


Enantiómero que eluyó en primer lugar en la separación preparativa de 65 mg del compuesto del Ejemplo 252 mediante el procedimiento 16. Después de secar a AV, se obtuvieron 25 mg del compuesto del título.

- 15 HPLC analítica quiral (procedimiento 17): $R_t = 10,6$ min

Ejemplo 254

- Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 2)

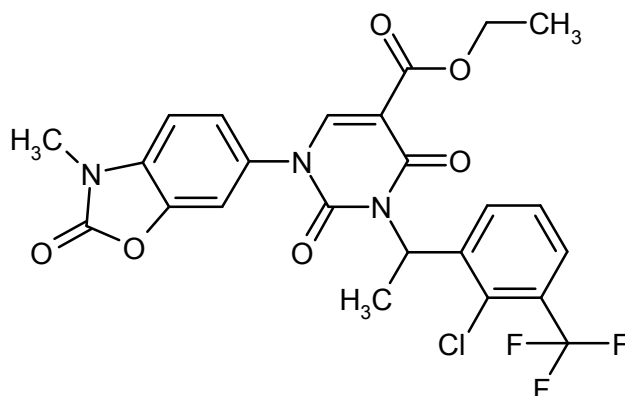


Enantiómero que eluyó en último lugar en la separación preparativa de 65 mg del compuesto del Ejemplo 252 mediante el procedimiento 16. Después de secar a AV, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título.

HPLC analítica quiral (procedimiento 17): R_t = 11,5 min

5 Ejemplo 255

3-{1-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]etil}-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



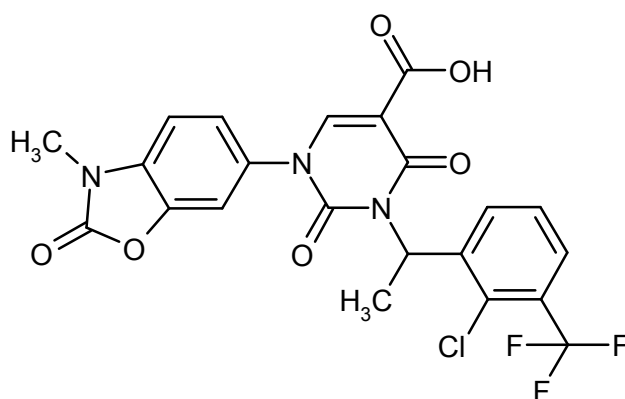
10 De forma análoga al Ejemplo 251, se hicieron reaccionar 500 mg (1,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A con 508 mg (80 % de pureza, 1,81 mmol) de 1-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanol del Ejemplo 116A y el producto se purificó. Esto proporcionó 435 mg (54 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): R_t = 2,38 min; m/z = 538 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,22 - 1,35 (m, 3H), 1,87 (d, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,26 (c, 2H), 6,30 (c, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

15 Ejemplo 256

Ácido 3-{1-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etil}-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 400 mg (0,74 mmol) del compuesto del Ejemplo 255 y el producto se aisló. Esto proporcionó 320 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

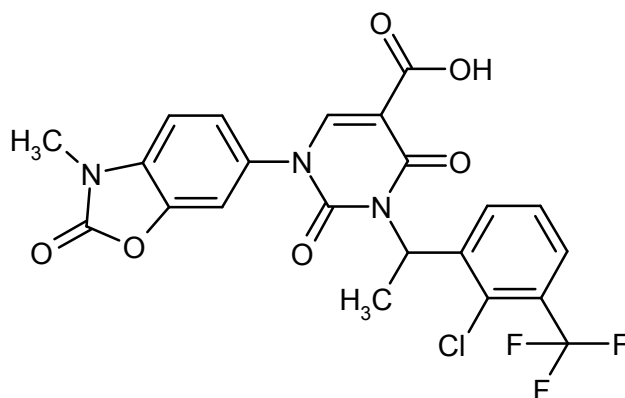
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 510$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,91 (d, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,37 (c, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,37 (s ancho, 1H).

Mediante HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 18), el producto se separó en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 257 y 258.

Ejemplo 257

- 10 Ácido 3-{1-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etil}-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 1)

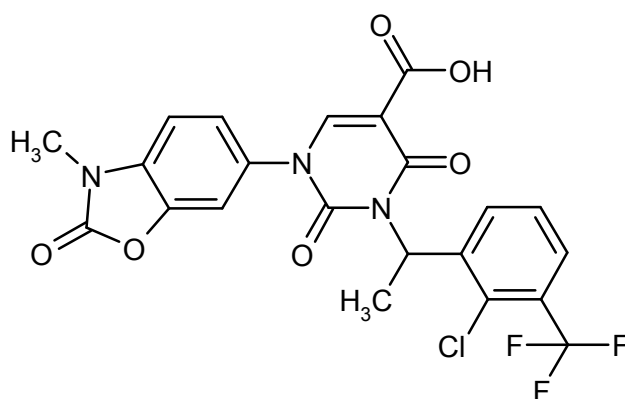


Enantiómero que eluyó en primer lugar en la separación preparativa de 300 mg del compuesto del Ejemplo 256 mediante el procedimiento 18. Después de secar a AV, se obtuvieron 129 mg del compuesto del título.

- 15 HPLC analítica quiral (procedimiento 19): $R_t = 74$ min

Ejemplo 258

- Ácido 3-{1-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etil}-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 2)

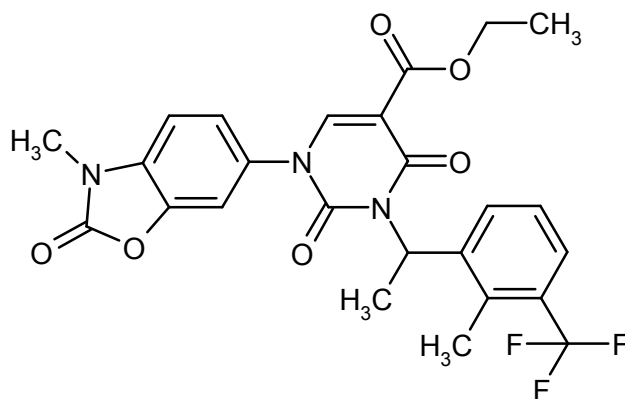


Enantiómero que eluyó en último lugar en la separación preparativa de 300 mg del compuesto del Ejemplo 256 mediante el procedimiento 18. Después de secar a AV, se obtuvieron 128 mg del compuesto del título.

HPLC analítica quiral (procedimiento 19): 16,6 min.

5 Ejemplo 259

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



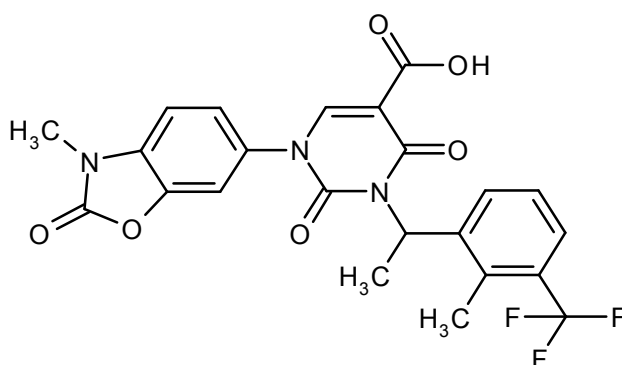
10 De forma análoga al Ejemplo 251, se hicieron reaccionar 500 mg (1,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A con 411 mg (90 % de pureza, 1,81 mmol) de 1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etanol del Ejemplo 115A y el producto se purificó. Esto proporcionó 285 mg (36 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 1,86 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,27 (c, 2H), 6,29 (c, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

15 Ejemplo 260

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



De forma análoga al Ejemplo 217, se hidrolizaron 260 mg (0,50 mmol) del compuesto del Ejemplo 259 y el producto se aisló. Esto proporcionó 200 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

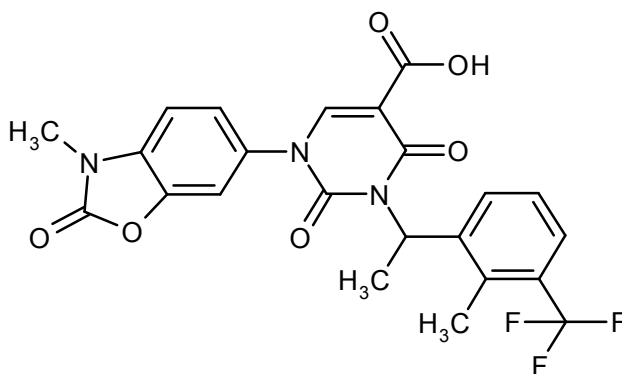
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,91 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,35 (c, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 12,43 (s ancho, 1H).

Mediante HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 20) fue posible separar el producto en sus enantiómeros: véanse los Ejemplos 261 y 262.

Ejemplo 261

- 10 Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 1)

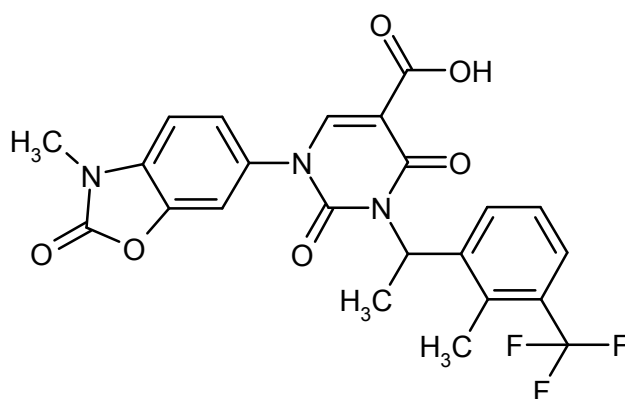


Enantiómero que eluyó en primer lugar en la separación preparativa de 190 mg del compuesto del Ejemplo 256 mediante el procedimiento 20. Después de secar a AV, se obtuvieron 80 mg del compuesto del título.

- 15 HPLC analítica quiral (procedimiento 21): $R_t = 6,61$ min

Ejemplo 262

- Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-3-{1-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]etil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 2)

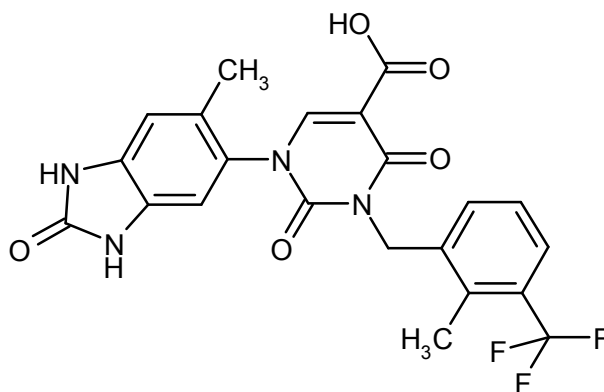


Enantiómero que eluyó en último lugar en la separación preparativa de 190 mg del compuesto del Ejemplo 256 mediante el procedimiento 20. Después de secar a AV, se obtuvieron 82 mg del compuesto del título.

HPLC analítica quiral (procedimiento 21): $R_t = 10,6$ min

5 Ejemplo 263

Ácido 1-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



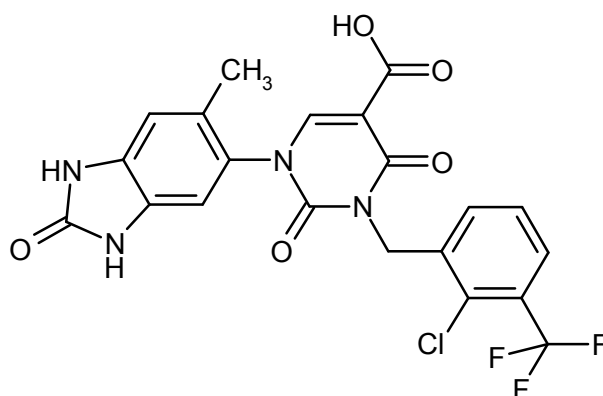
10 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, partiendo de 130 mg (0,26 mmol) de 1-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 184. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 8). Las fracciones que contenían producto se agitaron con diclorometano y el sólido se separó por filtración y se secó a presión reducida. En total se obtuvieron 67 mg (51 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,95$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,09 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,04 - 5,17 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,77 - 10,83 (m, 2H), 12,72 (s ancho, 1H).

Ejemplo 264

20 Ácido 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



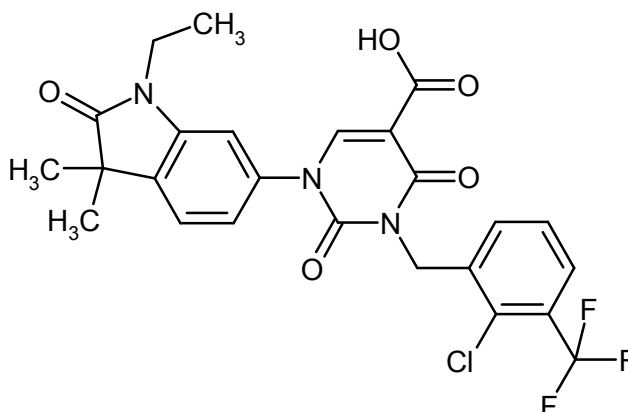
5 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 1,5 h. Partiendo de 150 mg (0,29 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 185, se obtuvieron 126 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,10 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 10,80 (s, 2H), 12,69 (s ancho, 1H).

Ejemplo 265

10 **Ácido** 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



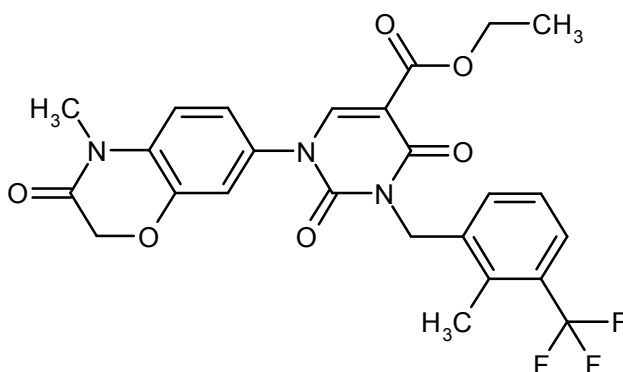
15 La preparación y la purificación del compuesto del título fueron análogas al Ejemplo 121, con un tiempo de reacción de 30 min. Partiendo de 50 mg (0,09 mmol) de 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)bencil]-1-(1-etil-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 208, se obtuvieron 26 mg (54 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 536$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,11 - 1,19 (m, 3H), 1,30 (s, 6H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 12,73 (s ancho, 1H).

Ejemplo 266

1-(4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



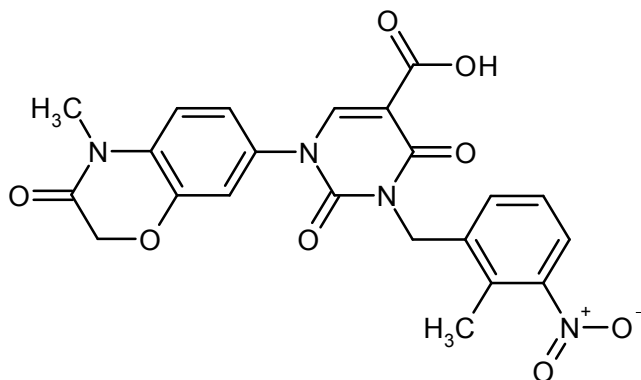
5 La preparación y la purificación fueron análogas al Ejemplo 216, partiendo de 200 mg (0,58 mmol) de 1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 119A y 147 mg (0,58 mmol) de bromuro de 2-metil-3-(trifluorometil)bencilo. Esto proporcionó 168 mg (53 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua, 3H), 4,20 (c, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 267

10 **Ácido** 3-(2-metil-3-nitrobenzil)-1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



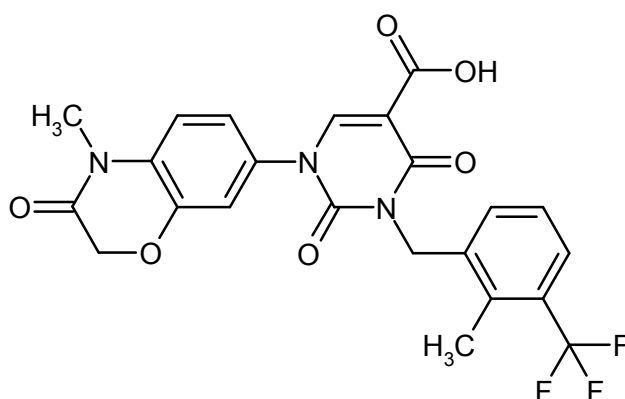
15 Se disolvieron 185 mg (0,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 216 en 5 ml de ácido acético glacial y 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 75 ml de agua. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a AV. Esto proporcionó 129 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 467$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,71 (s ancho, 1H).

Ejemplo 268

Ácido 1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-3-[2-metil-3-(trifluorometil)-bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



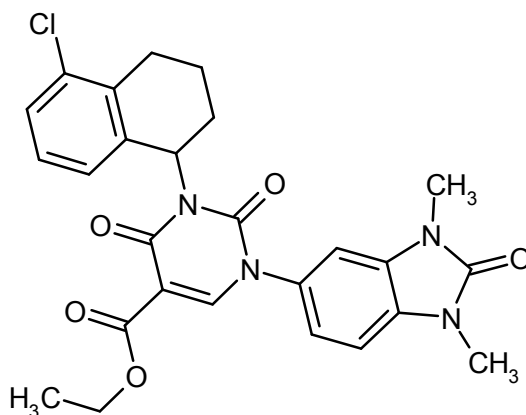
5 Se disolvieron 130 mg (0,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 267 en 5 ml de ácido acético glacial y 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 75 ml de agua. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a AV. Esto proporcionó 109 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,48 (s, 3H), 3,30 (s, oculto parcialmente por la señal del agua, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,22 - 7,42 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,70 (s ancho, 1H).

Ejemplo 269

10 3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



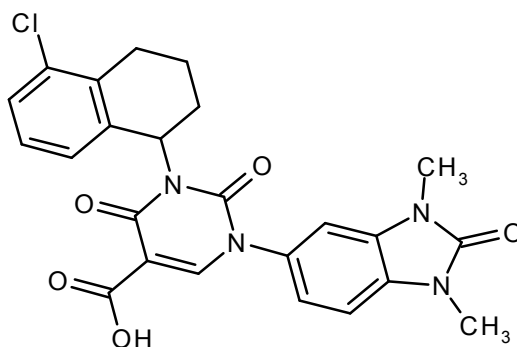
15 Se disolvieron 400 mg (1,16 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del (Ejemplo 2A), 255 mg (1,39 mmol) de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol y 518 mg (1,98 mmol) de trifenilfosfina en 5 ml de THF y 10 ml de DMF. Se añadieron 376 mg (1,86 mmol) de DIAD y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se mezcló con un poco de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se separó completamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 510 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,09$; $m/z = 509$ (M+H)⁺

20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,61 - 1,80 (m, 1H), 1,92 - 2,12 (m, 2H), 2,24 - 2,44 (m, 1H), 2,53-2,72 (m, 1H), 2,94 (d ancho, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (c ancho, 2H), 6,16 (s ancho, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,89 - 7,02 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 270

25 Ácido 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



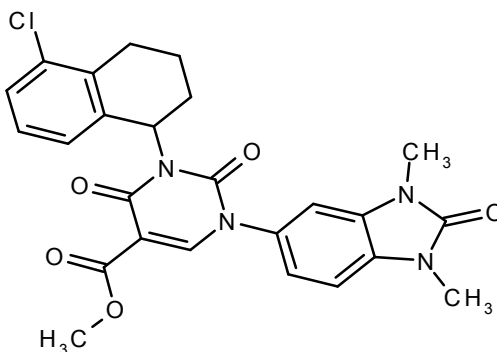
5 Se agitaron 490 mg (0,96 mmol) de 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 269 en 3 ml de ácido clorhídrico conc. y 7 ml de ácido acético glacial a la temperatura de reflujo. Una vez completada la conversión, la mezcla de reacción se enfrió y se separó directamente por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 369 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 481$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,74 - 1,91 (m, 1H), 2,07 - 2,24 (m, 2H), 2,44 (c, 1H), 2,63 - 2,84 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,27 (s ancho, 1H), 6,84 - 6,98 (m, 2H), 6,98 - 7,15 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,5 (s ancho, 1H).

Ejemplo 271

3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (racemato)

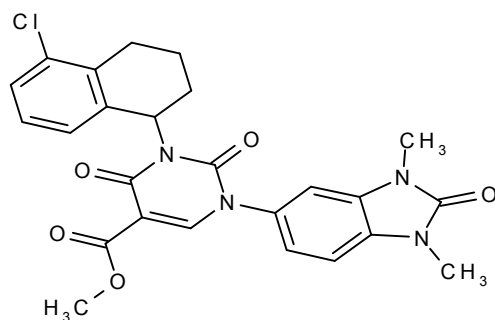


15 A una solución de 300 mg (0,62 mmol) de ácido 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico del Ejemplo 270 en 5 ml de metanol se añadieron 680 μ l (9,36 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 horas y después se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 302 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 28): $R_t = 3,10$ min; $m/z = 495$ (M+H)⁺.

Ejemplo 272

3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 1)



Enantiómero que eluyó en primer lugar (56 mg) en la separación de 300 mg de la sustancia racémica del Ejemplo 271 por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 29).

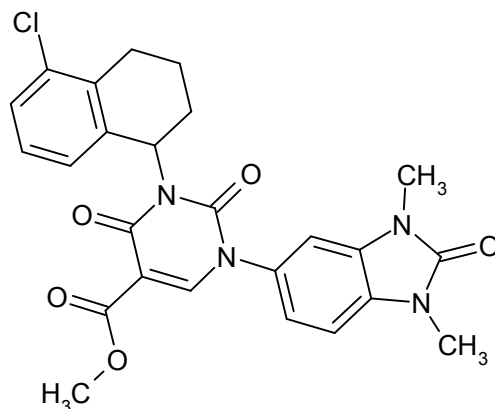
HPLC analítica quiral (procedimiento 30): R_t = 6,14 min; > 99 % de ee

- 5 Para eliminar impurezas de disolvente, el producto resultante se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 49 mg del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1,72 - 1,87 (m, 1H), 2,01 - 2,20 (m, 2H), 2,33 - 2,50 (m, 1H), 2,62 - 2,79 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (s ancho, 3H), 6,23 (s ancho, 1H), 6,85 - 7,13 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

10 Ejemplo 273

3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 2)



- 15 Enantiómero que eluyó en último lugar (92 mg) en la separación de 300 mg de la sustancia racémica del Ejemplo 271 por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 29).

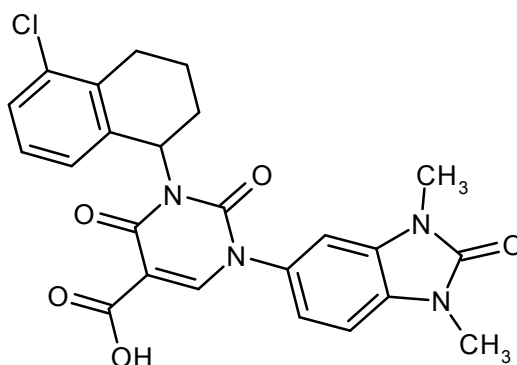
HPLC analítica quiral (procedimiento 30): R_t = 7,29 min; 97 % de ee

Para eliminar impurezas de disolvente, el producto resultante se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 68 mg del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): δ [ppm] = 1,73 - 1,87 (m, 1H), 2,01 - 2,20 (m, 2H), 2,33 - 2,51 (m, 1H), 2,62 - 2,80 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (s ancho, 3H), 6,24 (s ancho, 1H), 6,84 - 7,11 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 8,36 (s, 1H)

Ejemplo 274

Ácido 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 1)

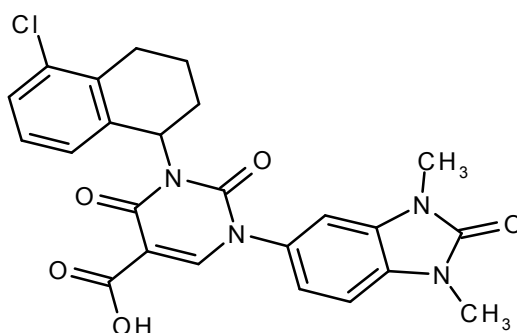


5 Se agitaron 47 mg (0,10 mmol) de 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (*enantiómero 1*) del Ejemplo 272 en 2 ml de ácido acético glacial/ácido clorhídrico conc. (2:1 v/v) a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó. Esto proporcionó 38 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 481$ (M+H)⁺.

Ejemplo 275

10 Ácido 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (*enantiómero 2*)

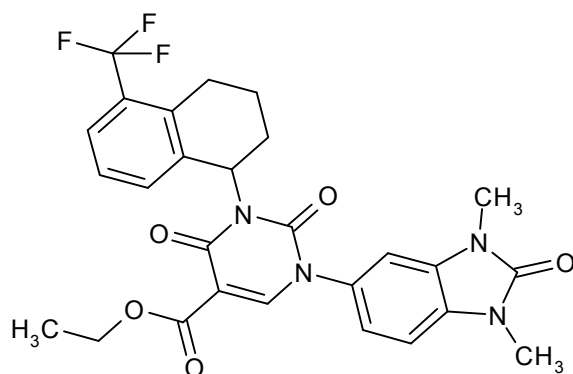


15 Se agitaron 66 mg (0,13 mmol) de 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato (*enantiómero 2*) del Ejemplo 273 en 2 ml de ácido acético glacial/ácido clorhídrico conc. (2:1 v/v) a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó. Esto proporcionó 62 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 481$ (M+H)⁺.

Ejemplo 276

20 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



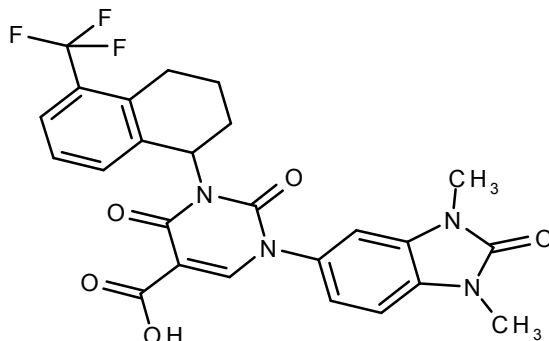
5 Se mezclaron 225 mg (0,66 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del (Ejemplo 2A), 170 mg (0,79 mmol) de 5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol y 292 mg (1,11 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF y 6 ml de DMF a TA con 212 mg (1,05 mmol) de DIAD. La mezcla se agitó a TA durante 2 h, después se mezcló con un poco de ácido clorhídrico acuoso 1 M, se diluyó con DMSO y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 136 mg (38% del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 1H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 2,25 - 2,41 (m, 1H), 2,74 - 2,92 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 6,20 (s ancho, 1H), 6,78 - 7,00 (m, 3H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 277

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



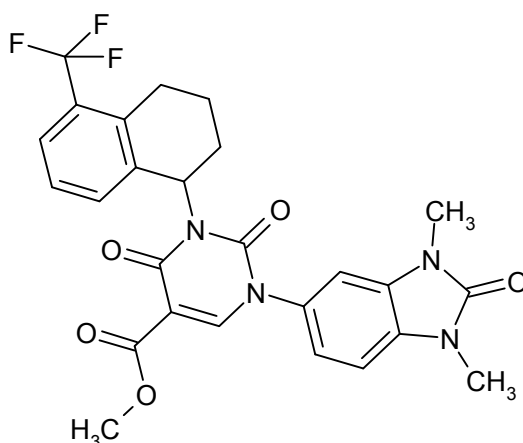
15 Se agitaron 120 mg (0,22 mmol) de 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 276 con 2 ml de ácido clorhídrico conc. y 4 ml de ácido acético a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 54 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,74 - 1,91 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 2H), 2,35 - 2,50 (m, 1H), 2,85 - 2,99 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 6,32 (s ancho, 1H), 6,86 - 6,97 (m, 1H), 6,98 - 7,11 (m, 2H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 12,47 (s ancho, 1H).

25 Ejemplo 278

1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (racemato)



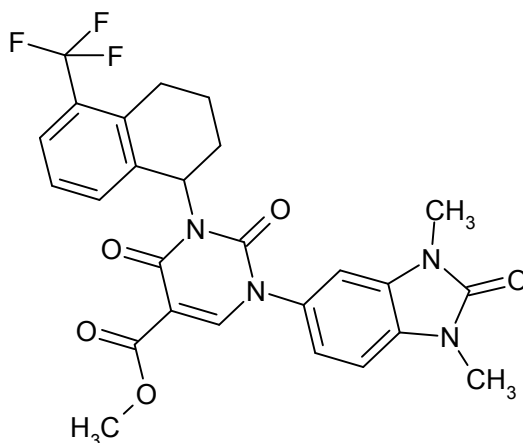
- 5 Se disolvieron 45 mg (0,09 mmol) de ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico del Ejemplo 277 en 5 ml de metanol, se añadieron 100 μ l (1,31 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 46 mg (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 28): $R_t = 3,25$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,70 - 1,90 (m, 1H), 2,07 - 2,19 (m, 2H), 2,31 - 2,49 (m, 1H), 2,83 - 3,00 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,27 (s ancho, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 279

1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 1)



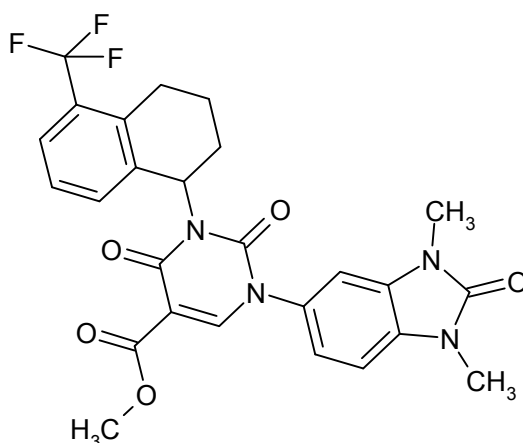
- 15 Enantiómero que eluyó en primer lugar (17 mg) en la separación de 45 mg de la sustancia racémica del Ejemplo 278 por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 31).

HPLC analítica quiral (procedimiento 32): $R_t = 4,14$ min; > 99 % de ee

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

Ejemplo 280

- 20 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 2)



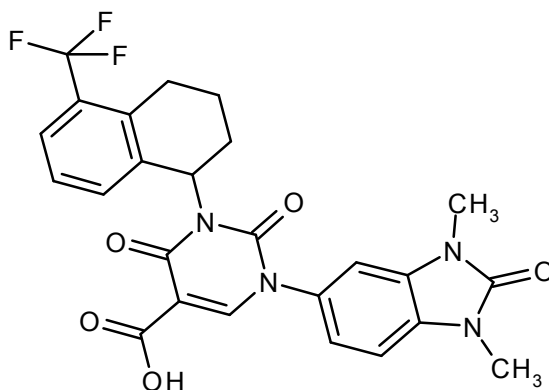
Enantiómero que eluyó en último lugar (19 mg) en la separación de 45 mg de la sustancia racémica del Ejemplo 278 por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 31).

HPLC analítica quiral (procedimiento 32): $R_t = 4,68$ min; 98 % de ee

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

Ejemplo 281

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 1)

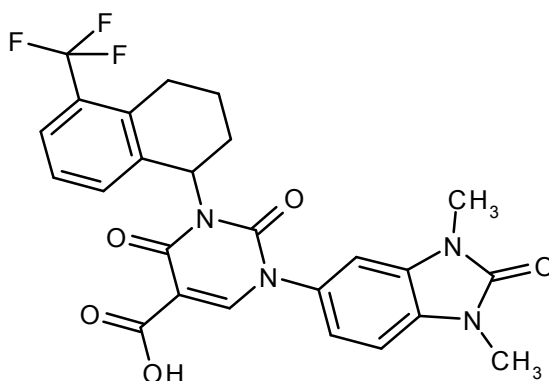


- 10 Se agitaron a la temperatura de reflujo 14 mg (0,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 279 en 1,75 ml de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó. Esto proporcionó 7 mg (48 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t: 1,10$ min; $m/z = 515$ (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 282

Ácido 1-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 2)

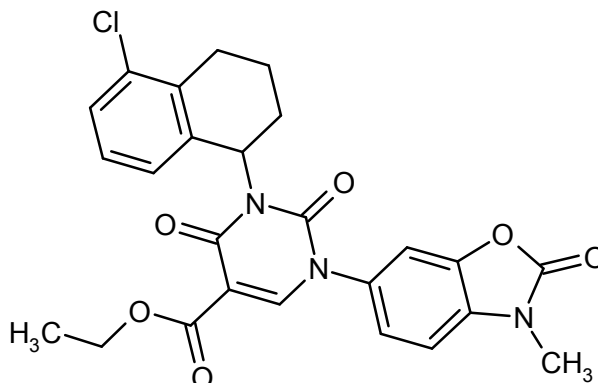


5 Se agitaron a la temperatura de reflujo 16 mg (0,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 280 en una mezcla de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó. Esto proporcionó 13 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,10 min; m/z = 515 (M+H)⁺.

Ejemplo 283

3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



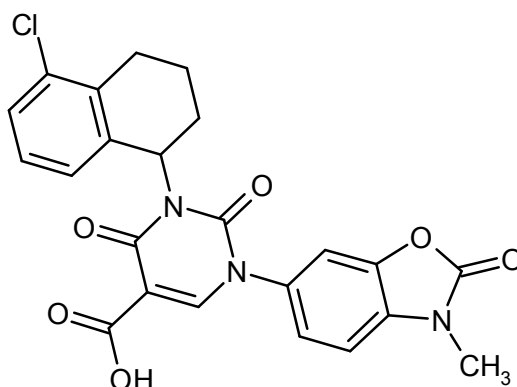
10 Se cargaron inicialmente 400 mg (1,21 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 28A, 265 mg (1,45 mmol) de 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol y 538 mg (2,05 mmol) de trifetilfosfina en 5 ml de THF y 10 ml de DMF a TA. Se añadieron 391 mg (1,93 mmol) de DIAD y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después se añadió un poco de ácido clorhídrico acuoso
15 1 M y la mezcla se disolvió en DMSO y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 11). Esto proporcionó 300 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,13 min; m/z = 496 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 1,64 - 1,81 (m, 1H), 1,93 - 2,11 (m, 2H), 2,21 - 2,42 (m, 1H), 2,51 - 2,71 (m, 1H), 2,94 (d, 1H), 3,32 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 6,14 (s ancho, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,97 (t, 2H), 7,13 (d, 3H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 284

Ácido 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



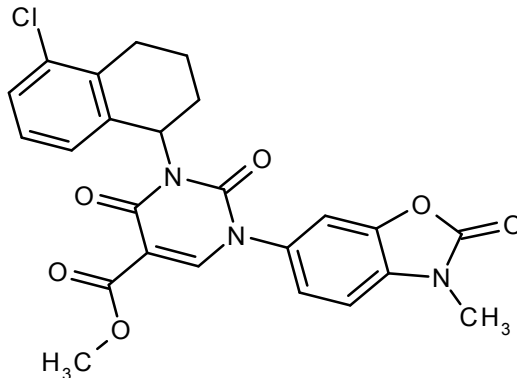
Se agitaron 270 mg (0,54 mmol) de 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 283 en 2 ml de ácido clorhídrico conc. y 4 ml de ácido acético glacial a la temperatura de reflujo. Después de enfriar, el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 200 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,73 - 1,90 (m, 1H), 2,03 - 2,23 (m, 2H), 2,31 - 2,51 (m, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,41 (s, 3H), 6,27 (s ancho, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 12,40 (s ancho, 1H).

Ejemplo 285

3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (racemato)



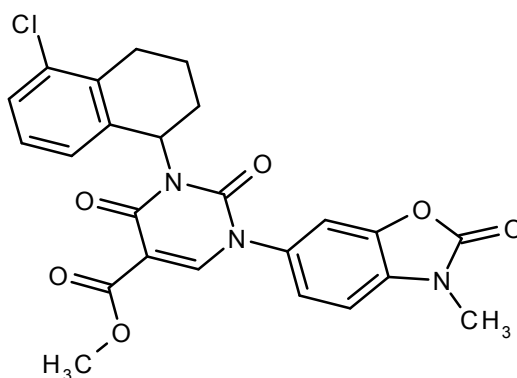
Se cargaron inicialmente 50 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 284 en 5 ml de metanol y se añadieron 117 μ l (1,60 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5 h, después se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 51 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,42$ min; $m/z = 482$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,80 (c, 1H), 2,01 - 2,21 (m, 2H), 2,30 - 2,50 (m, 1H), 2,63 - 2,79 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,06 - 6,41 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 3H), 8,33 (s, 1H).

Ejemplo 286

3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 1)



Enantiómero que eluyó en primer lugar en la separación de 152 mg de 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo racémico (Ejemplo 285) por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 29).

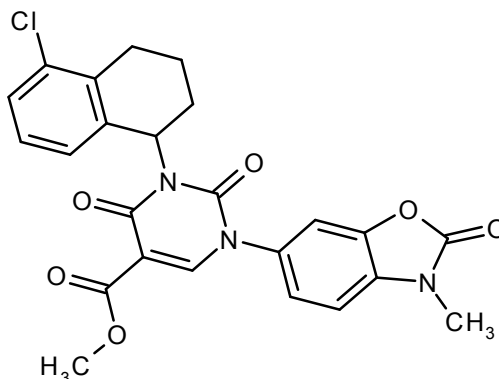
- 5 HPLC analítica quiral (procedimiento 30): $R_t = 4,44$ min; > 99 % de ee

Para eliminar impurezas de disolvente, el producto resultante se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 34 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 482$ (M+H)⁺.

Ejemplo 287

- 10 3-(5-Cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 2)



Enantiómero que eluyó en último lugar en la separación de 152 mg de 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo racémico (Ejemplo 285) por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 29).

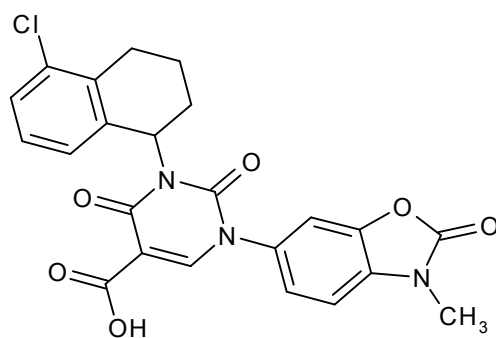
- 15 HPLC analítica quiral (procedimiento 30): $R_t = 5,87$ min; 99 % de ee

Para eliminar impurezas de disolvente, el producto resultante se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 27 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 482$ (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 288

Ácido 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 1)

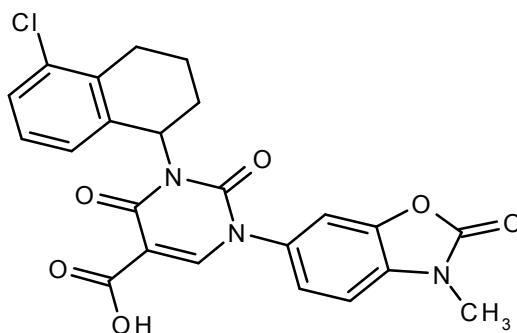


5 Se agitaron a la temperatura de reflujo 32 mg (66 μ mol) del compuesto del Ejemplo 286 en 2 ml de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) durante 2 h. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria, se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó. Esto proporcionó 33 mg (92 % del valor teórico, 97 % de pureza) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,12 min; m/z = 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 289

Ácido 3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 2)

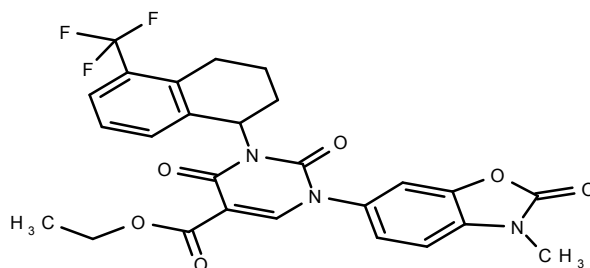


10 Se agitaron a la temperatura de reflujo 25 mg (0,052 mmol) del compuesto del Ejemplo 287 en 1,6 ml de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó. Esto proporcionó 24 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 1): R_t = 1,12 min; m/z = 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 290

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



20 Se cargaron inicialmente 217 mg (0,66 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 28^a), 170 mg (0,79 mmol) de 5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol y 292 mg (1,11 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF y 6 ml de DMF a TA. Se añadieron 212

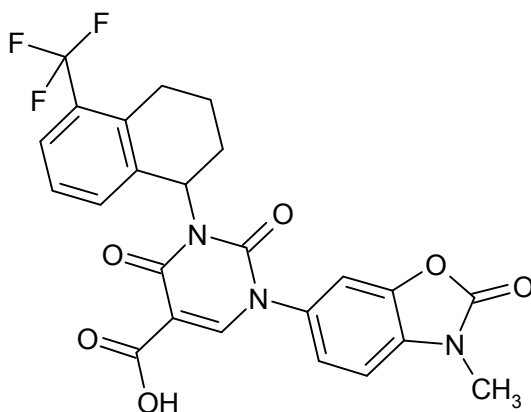
mg (1,05 mmol) de DIAD y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después se añadió un poco de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se disolvió en DMSO y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 114 mg (33 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 530$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 1H), 1,98 - 2,11 (m, 2H), 2,21- 2,39 (d, 1H), 2,73 - 2,91 (d, 1H), 2,93 - 3,04 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 6,19 (s ancho, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 - 7,20 (m, 4H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 291

- 10 Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



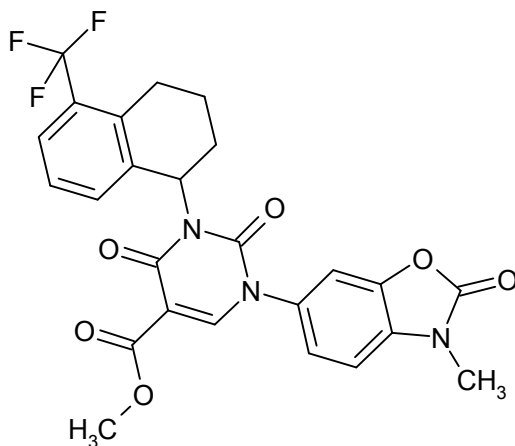
- 15 Se agitaron 95 mg (0,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 290 con 2 ml de ácido clorhídrico conc. y 4 ml de ácido acético glacial a la temperatura de reflujo durante 2 min. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 83 mg (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,65 - 1,81 (m, 1H), 2,01 - 2,17 (m, 2H), 2,25 - 2,39 (m, 1H), 2,76 - 2,92 (m, 1H), 2,96 - 3,10 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 6,23 (s ancho, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,04 - 7,22 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,30 (s ancho, 1H).

- 20 Ejemplo 292

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (racemato)

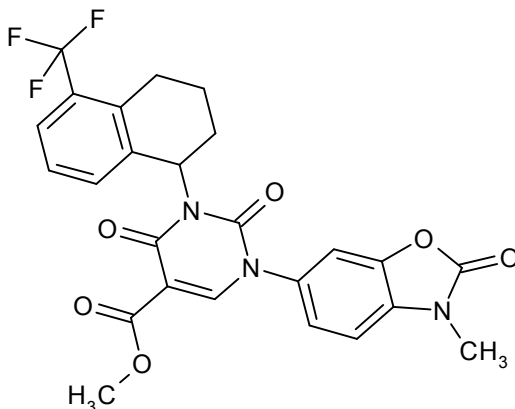


5 Se disolvieron 60 mg (0,12 mmol) de ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico del Ejemplo 291 en 5 ml de metanol y se añadieron 131 μ l (1,80 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 h, después se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 60 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título con una pureza del 79%.

CL-EM (procedimiento 28): $R_t = 3,40$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

Ejemplo 293

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 1)



10 Se disolvieron 60 mg (0,12 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo del Ejemplo 292 en 3 ml de acetonitrilo y 1 ml de etanol y se realizó la separación en una columna Daicel Chiralpak IC con acetonitrilo al 40 % y MTBE al 60 %. Tuvo lugar una transesterificación parcial del éster etílico. Como la fracción que eluyó en primer lugar, se obtuvieron 14,5 mg del compuesto del título.

15 HPLC analítica quiral (procedimiento 30): $R_t = 3,99$ min; 99 % de ee

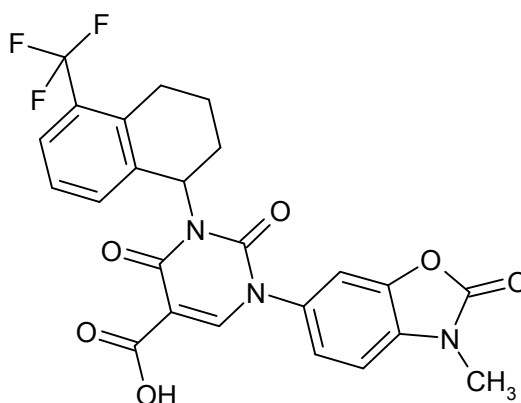
CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,64 - 1,80 (m, 1H), 1,99 - 2,10 (m, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 1H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 2,94 - 3,04 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,18 (s ancho, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 - 7,22 (m, 4H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 8,25 (s, 1H).

Como la fracción que eluyó en segundo lugar, se obtuvo una mezcla del epímero del compuesto del título y los dos enantiómeros de los ésteres etílicos correspondientes (43 mg). La mezcla no se purificó de ningún modo posteriormente.

Ejemplo 294

25 Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero 1)

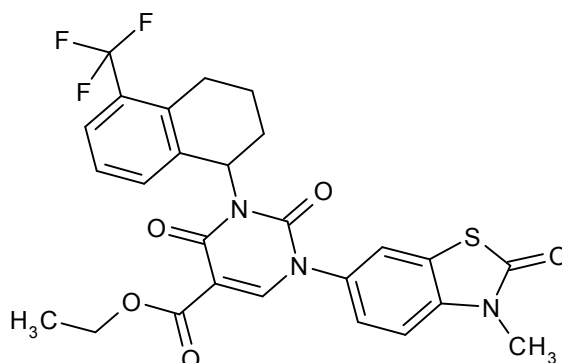


Se agitaron 12 mg (0,02 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 293 con 0,4 ml de una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico conc. con una relación 2:1 a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y después se liofilizó. Esto proporcionó 11 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

Ejemplo 295

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



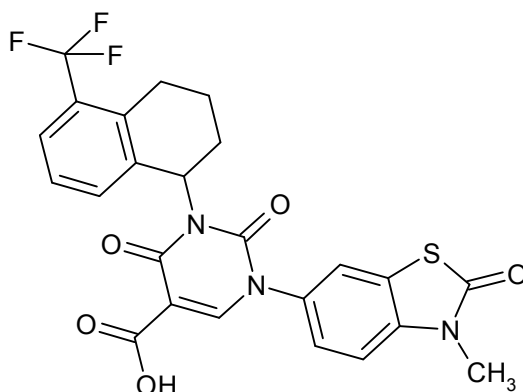
Se cargaron inicialmente 227 mg (0,66 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 31A), 170 mg (0,79 mmol) de 5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol y 292,2 mg (1,11 mmol) de trifenilfosfina en 3 ml de THF y 6 ml de DMF a TA. Se añadieron 206 μ l (1,05 mmol) de DIAD y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Después se añadió un poco de ácido clorhídrico acuoso 1 M, la mezcla se disolvió en DMSO y se separó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 196 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 546$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,24 (t, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 1H), 1,99 - 2,11 (m, 2H), 2,23 - 2,38 (m, 1H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,22 (c, 2H), 6,20 (s ancho, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,15 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 296

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



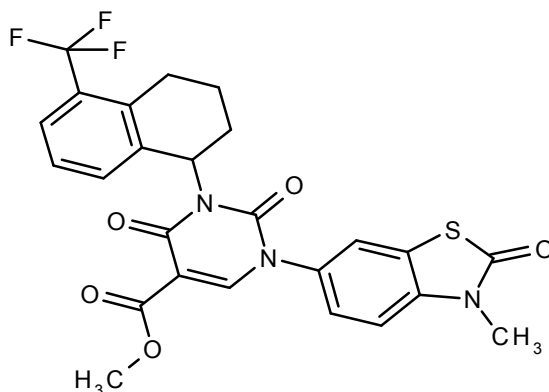
5 Se agitaron 120 mg (0,21 mmol) del compuesto del Ejemplo 295 en 2 ml de ácido acético glacial y 4 ml de ácido clorhídrico conc. a la temperatura de reflujo durante 2 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 5 ml de acetonitrilo y se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 85 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,74 - 1,90 (m, 1H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 2,40 (c, 1H), 2,83 - 2,99 (m, 1H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 6,32 (s ancho, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,21 - 7,35 (m, 2H), 7,44 (s ancho, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,38 (s ancho, 1H).

10 Ejemplo 297

1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (racemato)

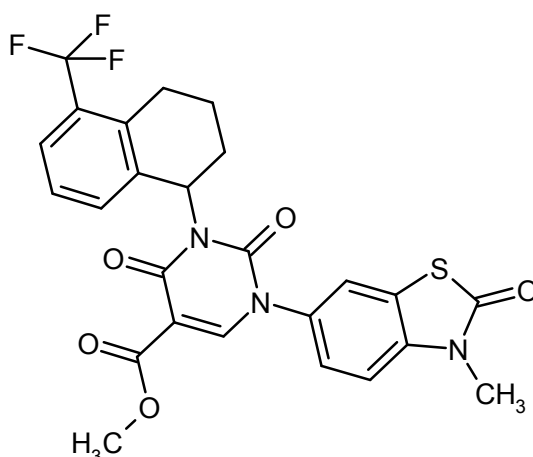


15 Se cargaron inicialmente 70 mg (0,14 mmol) del compuesto del Ejemplo 296 en 5 ml de metanol y se añadieron 148 μ l (2,03 mmol) de cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 h, después se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Esto proporcionó 70 mg del compuesto del título con una pureza del 75 % (72 % del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 28): $R_t = 3,59$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.

Ejemplo 298

20 1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 1)



Enantiómero que eluyó en primer lugar (24 mg) en la separación de 70 mg de la sustancia racémica del Ejemplo 297 por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 33).

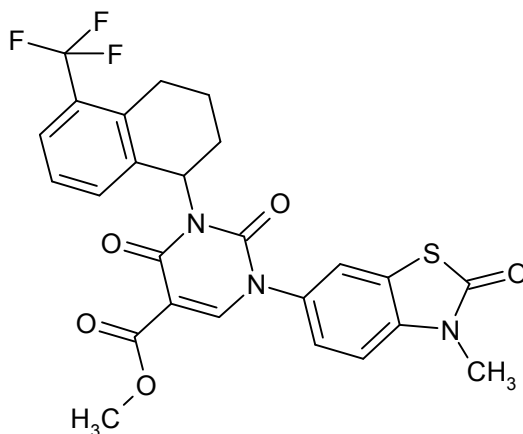
HPLC analítica quiral (procedimiento 34): $R_t = 6,03$ min; 99 % de ee

- 5 CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,72 - 1,88 (m, 1H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 2,30 - 2,47 (m, 1H), 2,83 - 2,98 (m, 1H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,18 - 6,37 (m, 1H), 7,05 - 7,37 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 299

- 10 1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de metilo (enantiómero 2)



Enantiómero que eluyó en último lugar (29 mg) en la separación de 70 mg de la sustancia racémica del Ejemplo 297 por medio de HPLC preparativa en fase quiral (procedimiento 33).

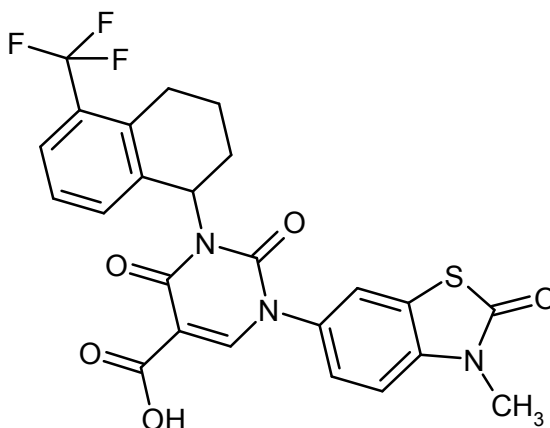
- 15 HPLC analítica quiral (procedimiento 34): $R_t = 7,37$ min; 99 % de ee

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,71 - 1,87 (m, 1H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 2,30 - 2,46 (m, 1H), 2,82 - 2,99 (m, 1H), 3,01 - 3,12 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,28 (s ancho, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,16 - 7,35 (m, 3H), 7,38 - 7,57 (m, 2H), 8,34 (s, 1H).

- 20 Ejemplo 300

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 1)



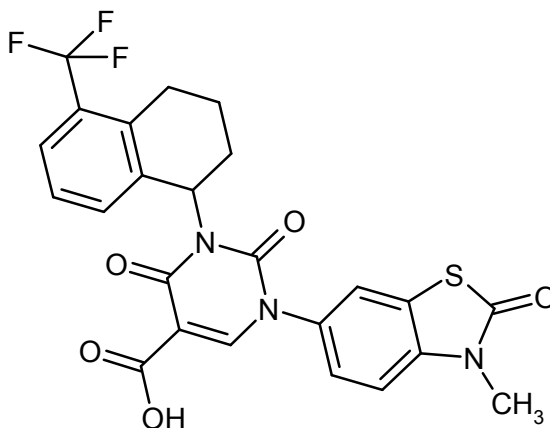
5 Se agitaron a la temperatura de reflujo 22 mg (0,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 298 con 2 ml de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. con una relación de 2:1 (v/v) durante 2 h. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y después se liofilizó. Esto proporcionó 16 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,74 - 1,90 (m, 1H), 2,11 - 2,24 (m, 2H), 2,31 - 2,46 (m, 1H), 2,84 - 3,00 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 6,32 (s ancho, 1H), 7,10 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 4H), 7,38 - 7,49 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,38 (s ancho, 1H).

Ejemplo 301

Ácido 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero 2)

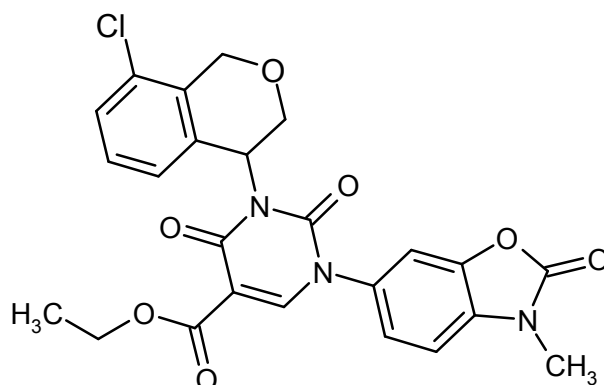


15 Se agitaron a la temperatura de reflujo 27 mg (0,05 mmol) del compuesto del Ejemplo 299 en 2,5 ml de ácido acético glacial / ácido clorhídrico conc. 2:1 (v/v) durante 2 h. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó. Esto proporcionó 22 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

20 Ejemplo 302

3-(8-Cloro-3,4-dihidro-1H-1-isocromen-4-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (racemato)



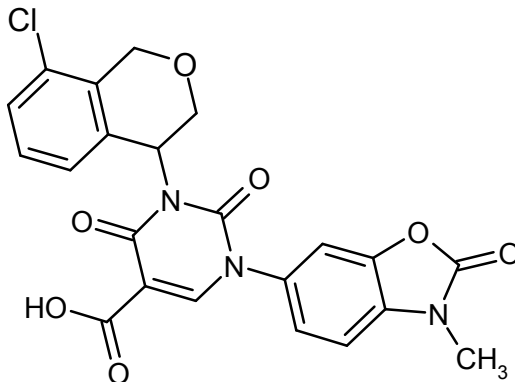
5 Se cargaron inicialmente 149,5 mg (0,45 mmol) de 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo del Ejemplo 28A, se añadieron 100,0 mg (0,54 mmol) de 8-Cloro-3,4-dihidro-1H-1-isocromen-4-ol (Ejemplo 120A) y 201,3 mg (0,77 mmol) de trifetilfosfina en 4,8 ml de DMF y 2,4 ml de THF. Se añadieron gota a gota 146,0 mg (0,72 mmol) de DIAD y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 2 h, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 M y la mezcla se separó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 59,0 mg (26 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 498$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,08 - 4,15 (m, 1H), 4,22 - 4,35 (m, 3H), 4,74 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 6,26 - 6,38 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 4H), 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 303

Ácido 3-(8-cloro-3,4-dihidro-1H-1-isocromen-4-il)-1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (racemato)



15 Se calentaron a reflujo 50 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 302 a la temperatura de reflujo en 6,7 ml de una mezcla de ácido clorhídrico conc./ácido acético glacial 1:2 durante 50 min. Después de enfriar a TA, toda la mezcla se separó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 15). Esto proporcionó 10 mg (21 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 1): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 470$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 3,41 (s, 3H), 4,17 (dd, 1H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 6,28 - 6,40 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 8,57 (s, 1H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La acción farmacológica de los compuestos de la invención puede mostrarse en el ensayo descrito más adelante:

Abreviaturas:

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH ₂	1-[N-(3-aminobenzoil)histidilproliifenilalanilhistidilleucil-N ⁶ -(2,4-dinitrofenil)lisina
AMC	7-amido-4-metilcumarina
BNP	péptido natriurético cerebral
BSA	albúmina de suero bovino
CHAPS	1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]
HEPES	Ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanosulfónico
CI	concentración de inhibición
MeOSuc	metoxisuccinilo
NADP	nicotinamida adenina dinucleotido fosfato
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PEG	polietilenglicol
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
p/v	relación peso a volumen (de una solución)

B-1. Ensayo de quimasa enzimática

La fuente enzimática usada es quimasa humana recombinante (expresada en células HEK293) o quimasa purificada de lenguas de hámster. El sustrato usado para la quimasa es Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂. Para el ensayo, se combinaron 1 µl de una solución concentrada 50 veces de sustancia de ensayo en DMSO, 24 µl de solución enzimática (dilución: 1:80 000 humana o 1:4000 de hámster) y 25 µl de solución de sustrato (concentración final: 10 µM) en tampón de ensayo (Tris 50 mM (pH 7,5), cloruro de sodio 150 mM, BSA al 0,10 %, CHAPS al 0,10 %, glutatión 1 mM, EDTA 1 mM) en una placa de microvaloración de 384 agujeros blanca (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). La reacción se incubó a 32 grados durante 60 min y se midió la emisión de fluorescencia a 465 nm después de excitación a 340 nm en un lector de fluorescencia, por ejemplo Tecan Ultra (Tecan, Männedorf, Suiza).

Un compuesto de ensayo se analizó en la misma placa de microvaloración en 10 concentraciones diferentes, de 30 µM a 1 nM, con determinación por duplicado. Los datos se normalizan (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los componentes de ensayo sin enzima = 100 % de inhibición) y se calculan los valores de CI₅₀ usando un programa interno. Los compuestos del contexto de la invención que se analizaron en este ensayo inhibieron la actividad de quimasa con una CI₅₀ inferior a 10 µM.

Los valores de CI₅₀ representativos de los compuestos de la invención se muestran en las Tablas 1 y 2 a continuación:

Tabla 1:

Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI ₅₀ [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI ₅₀ [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI ₅₀ [nM]
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13

(continuación)

ES 2 581 537 T3

Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI50 [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI50 [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI50 [nM]
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54
13	5	125	6	199	8
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2
49	17	148	4	225	4
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2

ES 2 581 537 T3

52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4
55	39	153	4	230	170
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6

(continuación)

Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI50 [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI50 [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster CI50 [nM]
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9
66	30	159	92	236	5
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170

105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100
111	20	185	140	263	38
112		186	23	264	31
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

Tabla 2:

Ejemplo N°	Quimasa de hámster Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster Cl ₅₀ [nM]	Ejemplo N°	Quimasa de hámster Cl ₅₀ [nM]
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33
278	5	290	8	302	19
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

B-2. Medición de la contracción en anillos de aorta aislados de hámsteres

- Se sacrificaron hámsteres sirios macho (120-150 g) con dióxido de carbono. La aorta se preparó y se dispuso en tampón de Krebs-Henseleit enfriado con hielo. (Composición en mmol/l: cloruro de sodio 112, cloruro de potasio 5,9, cloruro de sodio 2,0, cloruro de magnesio 1,2, dihidrogenofosfato de sodio 1,2, bicarbonato de sodio 25, glucosa 11,5). La aorta se cortó en anillos de 2 mm de longitud, se transfirió a un baño de órganos cargado con 5 ml de tampón de Krebs-Henseleit y se conectó a un miógrafo (DMT, Dinamarca). El tampón se calentó a 37 °C y se gaseó

con el 95 % de oxígeno y el 5 % de dióxido de carbono. Para medir la contracción isométrica del músculo, los anillos de aorta se montaron entre dos ganchos. Uno de los ganchos se conectó a un transductor de presión. El segundo gancho era móvil y permitió un ajuste preciso de la carga inicial mediante un protocolo descrito por Mulvany y Halpern (Circulation Research 1977; 41:19-26).

- 5 Antes de cada experimento, se analizó la capacidad de respuesta de la preparación añadiendo solución de Krebs-Henseleit que contenía potasio (50 mmol/l de KCl). Se usó un péptido sintético, angiotensina 1-18, para inducir la contracción de los anillos de aorta. La angiotensina 1-18 se convierte en angiotensina II independientemente de ACE. A continuación, los anillos de aorta se incubaron con la sustancia de ensayo durante 20 min y se repitió la medición de la contracción. La inhibición de la quimasa se muestra como una reducción en la contracción inducida por angiotensina 1-18.

B-3. Modelo de fibrosis cardiaca inducida por isoprenalina en hámsteres

- 15 Para los experimentos, se usaron hámsteres sirios que tenían un peso corporal de 130-160 g. Se indujeron hipertrofia cardiaca y fibrosis cardiaca mediante la inyección por vía subcutánea de 20 mg/kg de isoprenalina durante 7 días. La sustancia de ensayo se administró a los animales por vía oral 2 horas antes de la inyección de isoprenalina. Los grupos de control se trataron por vía subcutánea y por vía oral con disolventes de un modo correspondiente. Al finalizar el experimento, los corazones se retiraron, se pesaron y se fijaron. El tejido fibrótico de las secciones histológicas de los corazones se marcó usando tinción roja de siria. A continuación, se determinó el área fibrótica por planimetría.

C. Ejemplos operativos de composiciones farmacéuticas

- 20 Las sustancias de la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas del modo siguiente:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Producción:

- La mezcla del compuesto de la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. Después de secar, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimidos convencional (para formato de comprimido véase anteriormente). El valor de guía usado para la compresión es una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión para administración por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

- 35 Una única dosis de 100 mg del compuesto de la invención corresponde a 10 ml de suspensión de uso oral.

Producción:

El Rhodigel se suspende en etanol; el compuesto de la invención se añade a la suspensión. Se añade el agua con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que el Rhodigel se ha terminado de hinchar.

Solución para administración por vía oral:

- 40 Composición:

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de la invención corresponde a 20 g de solución de uso oral.

Producción:

El compuesto de la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La operación

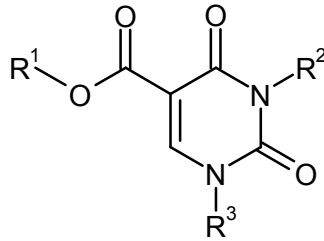
de agitación se mantiene hasta que se completa la disolución del compuesto de la invención.

Solución i.v.:

5 El compuesto de la invención se disuelve con una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se somete a filtración estéril y se dispensa en recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

REIVINDICACIONES

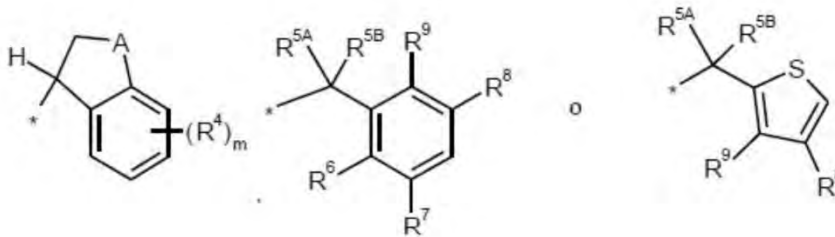
1. Compuesto de la fórmula (I)



(I)

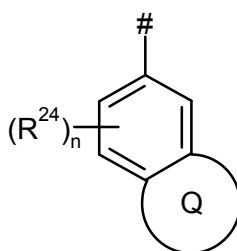
en la que

- 5 R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
 R² representa un grupo de la fórmula



en las que

- * representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,
 10 A representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## u oxígeno,
 en donde
 ## representa el sitio de unión al anillo de fenilo,
 m representa un número 0, 1 o 2,
 15 R⁴ representa halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), difluorometoxi, trifluorometoxi o alcoxi-(C₁-C₄),
 R^{5A} representa hidrógeno o deuterio,
 R^{5B} representa hidrógeno, deuterio o alquilo (C₁-C₄),
 R⁶ representa hidrógeno o flúor,
 R⁷ representa hidrógeno o flúor,
 20 R⁸ representa halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) o nitro,
 R⁹ representa hidrógeno, halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), nitro o alquil (C₁-C₄)-tio,
 R³ representa un grupo de la fórmula



en la que

representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

el anillo Q representa heterociclo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

5 en donde el heterociclo de 5 a 7 miembros o el heteroarilo de 5 o 6 miembros pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alquil (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo y alquil (C₁-C₄)-sulfonilo,

10 en donde el alquilo (C₁-C₆) y el cicloalquilo (C₃-C₇), a su vez, pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y heterociclo de 4 a 7 miembros,

y

15 en donde dos radicales alquilo (C₁-C₆) unidos a un átomo de carbono del heterociclo de 5 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 o 6 miembros, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un carbociclo de 3 a 6 miembros,

R²⁴ representa halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

n representa el número 0, 1, 2 o 3,

y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales del mismo.

2. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

20 R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R² representa un grupo de la fórmula



en las que

* representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

25 A representa -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## u oxígeno,

en donde

representa el sitio de unión al anillo de fenilo,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,
con la condición de que al menos uno de los radicales R^{4A} y R^{4B} no sea hidrógeno,

R^{5A} representa hidrógeno,

R^{5B} representa hidrógeno,

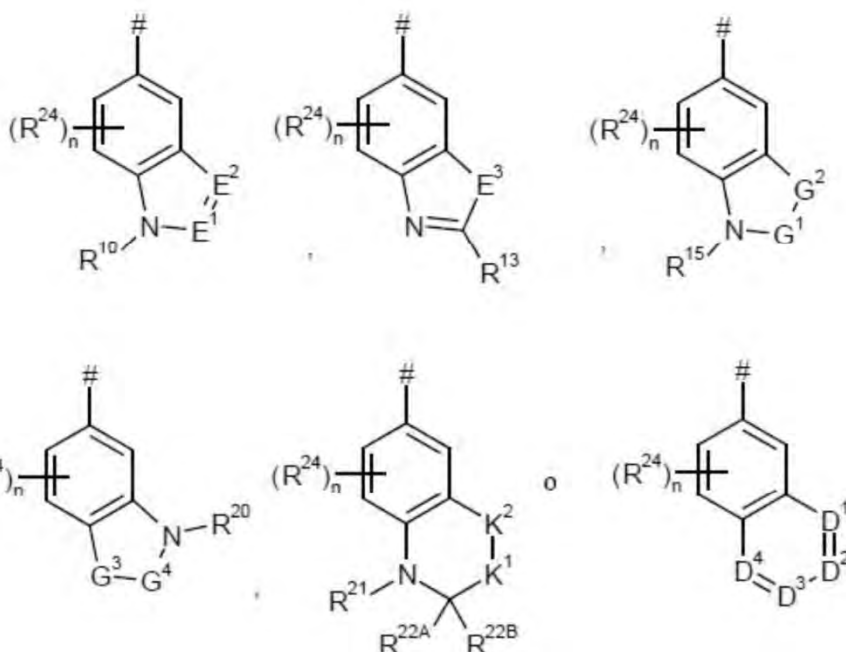
5 R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno,

R⁸ representa flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o metilo,

R⁹ representa flúor, cloro, difluorometilo, trifluorometilo o metilo,

R³ representa un grupo de la fórmula



10

en las que

representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E¹ representa CR¹¹ o N,

en donde

15 R¹¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) o aminocarbonilo,

E² representa CR¹² o N,

en donde

R¹² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

E³ representa NR¹⁴ o S,

20

en donde

R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

G¹ representa C=O o SO₂,

G² representa CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O o S,

en donde

R^{16A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

5 R^{16B} representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

o

R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,

R¹⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

10 en donde el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), azetidino, oxetanilo, tetrahidrofurano y pirrolidinilo,

G³ representa CR^{18A}R^{18B}, NR¹⁹, O o S,

en donde

R^{18A} representa hidrógeno, flúor, alquilo (C₁-C₄) o hidroxilo,

15 R^{18B} representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

o

R^{18A} y R^{18B} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros,

R¹⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

20 en donde el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi (C₁-C₄), azetidino, oxetanilo, tetrahidrofurano y pirrolidinilo,

G⁴ representa CH₂, C=O o SO₂,

K¹ representa CH₂ u O,

K² representa CH₂ u O,

25 con la condición de que solo uno de los grupos K¹ y K² sea O,

D¹, D², D³ y D⁴ representan cada uno independientemente CR²³ o N,

en donde

R²³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),

con la condición de que no más de 2 de los grupos D¹, D², D³ y D⁴ representen N,

30 R²⁴ representa flúor o metilo,

n representa un número 0 o 1,

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

35 en donde el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofurano y pirrolidinilo,

R¹³ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇),

en donde el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetano, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

R²⁰ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alquil (C₁-C₄)-carbonilo,

5 en donde el alquilo (C₁-C₆) puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, azetidino, oxetano, tetrahidrofuranilo y pirrolidinilo,

R²¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o alquil (C₁-C₄)-sulfonilo,

R^{22A} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

10 R^{22B} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

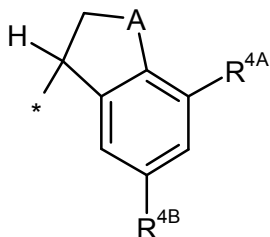
o

R^{22A} y R^{22B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo carbonilo, y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales del mismo.

3. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en la que

15 R¹ representa hidrógeno,

R² representa un grupo de la fórmula



en la que

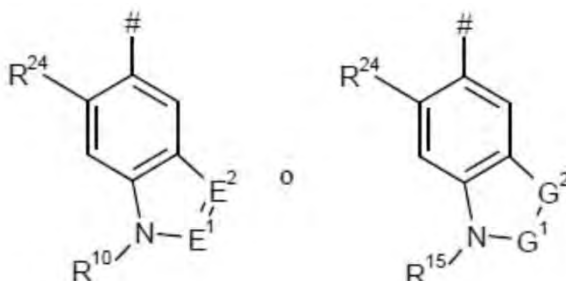
* representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

20 A representa -CH₂-,

R^{4A} representa cloro o trifluorometilo,

R^{4B} representa hidrógeno,

R³ representa un grupo de la fórmula



25 en las que

representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E¹ representa CR¹¹

en donde

R¹¹ representa hidrógeno,

E² representa N,

5 G¹ representa C=O,

G² representa CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O o S,

en donde

R^{16A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R^{16B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

10 o

R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R¹⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₅),

en donde el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, azetidino, oxetanilo, tetrahidrofurano y pirrolidinilo,

15

R²⁴ representa hidrógeno o flúor,

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄);

R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo, en donde el metilo y el etilo pueden estar sustituidos con 1 sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo y ciclopropilo,

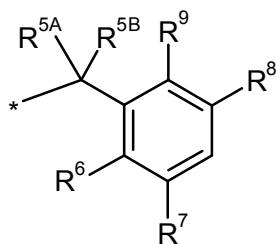
20

y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales del mismo.

4. Compuesto de la fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en la que

R¹ representa hidrógeno,

R² representa un grupo de la fórmula



25 en la que

* representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

R^{5A} representa hidrógeno,

R^{5B} representa hidrógeno,

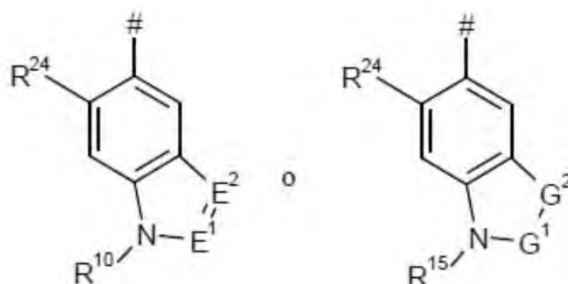
R⁶ representa hidrógeno,

30 R⁷ representa hidrógeno,

R⁸ representa flúor, cloro o trifluorometilo,

R⁹ representa flúor, cloro, trifluorometilo o metilo,

R³ representa un grupo de la fórmula



en las que

5 # representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno del uracilo,

E¹ representa CR¹¹

en donde

R¹¹ representa hidrógeno,

E² representa N,

10 G¹ representa C=O,

G² representa CR^{16A}R^{16B}, NR¹⁷, O o S,

en donde

R^{16A} representa hidrógeno, flúor, metilo o hidroxilo,

R^{16B} representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

15 o

R^{16A} y R^{16B} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

R¹⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₅),

20 en donde el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo de flúor, trifluorometilo, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, trifluorometoxi, metoxi, etoxi, azetidino, oxetano, tetrahydrofurano y pirrolidino,

R²⁴ representa hidrógeno o flúor,

R¹⁰ representa alquilo (C₁-C₄);

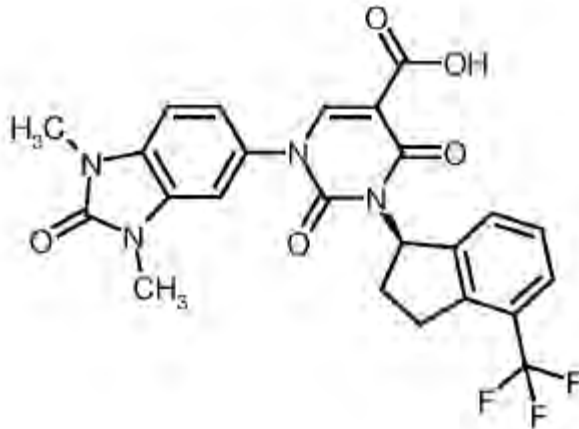
R¹⁵ representa hidrógeno, metilo o etilo,

25 en donde el metilo y el etilo pueden estar sustituidos con 1 sustituyente seleccionado del grupo de flúor, trifluorometilo y ciclopropilo,

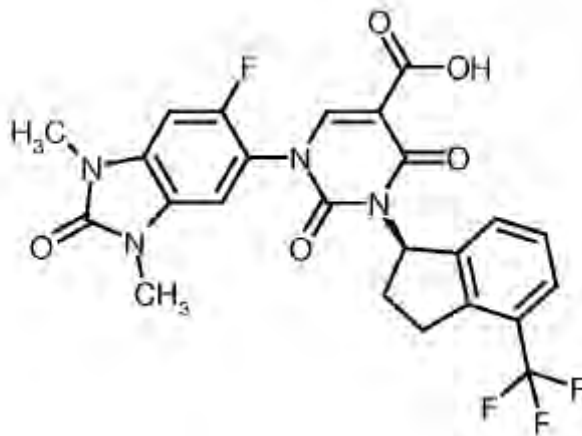
y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales del mismo.

5. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 con el nombre sistemático 1-(1,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R) y la fórmula estructural

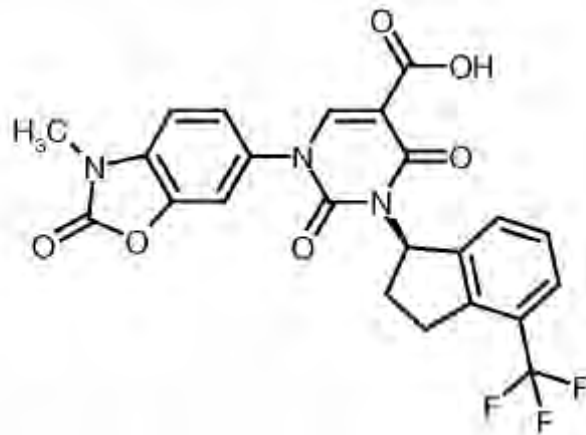
30



- 5 6. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 con el nombre sistemático 1-(6-Fluoro-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R) y la fórmula estructural

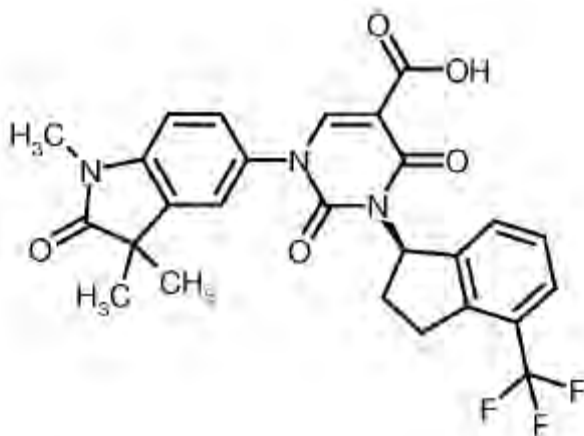


- 10 7. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 con el nombre sistemático 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R) y la fórmula estructural



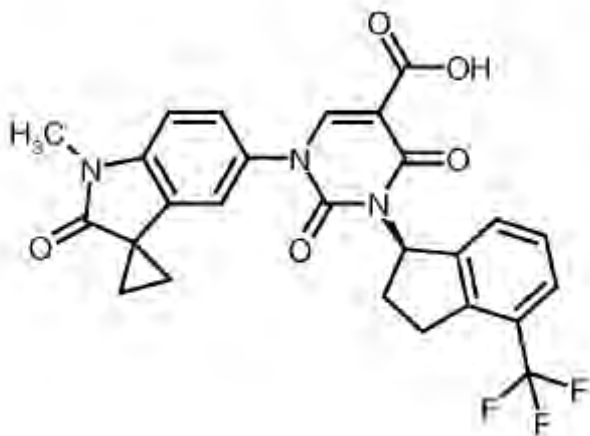
8. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 con el nombre sistemático 2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R) y la fórmula estructural

5



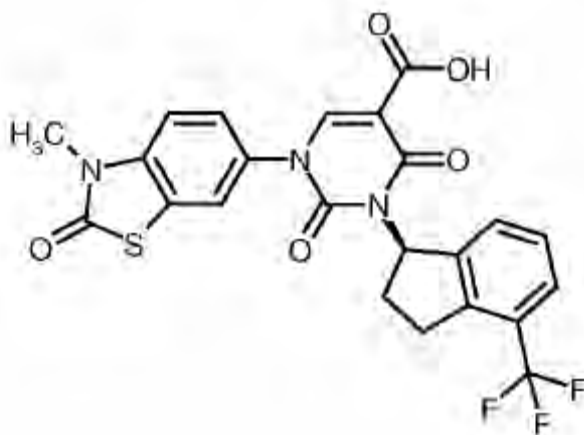
9. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 con el nombre sistemático 1-(1'-Metil-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R) y la fórmula estructural

10



10. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 con el nombre sistemático 1-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (enantiómero R) y la fórmula estructural

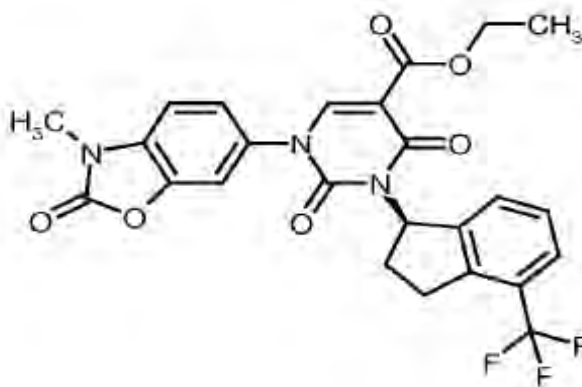
15



5

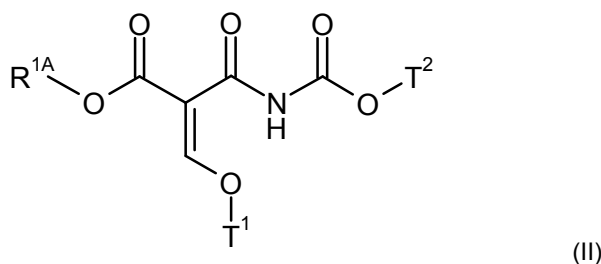
11. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 con el nombre sistemático 1-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (enantiómero R) y la fórmula estructural

10



12. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I), en el que

[A] un compuesto de la fórmula (II)



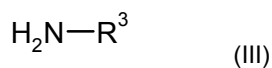
en la que

R^{1A} representa alquilo (C₁-C₄);

T¹ representa alquilo (C₁-C₄);

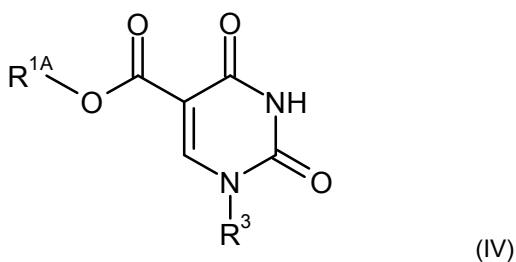
5 T² representa alquilo (C₁-C₄);

se hace reaccionar en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de una base adecuada, con un compuesto de la fórmula (III)

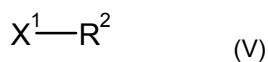


en la que R³ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4

10 dando un compuesto de la fórmula (IV)



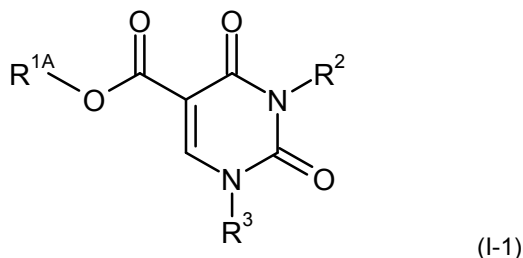
en la que R^{1A} y R³ tienen, cada uno, los significados indicados anteriormente, este se hace reaccionar después en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (V)



15 en la que R² tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4, y

X¹ representa hidroxilo o un grupo saliente adecuado, especialmente cloro, bromo o yodo

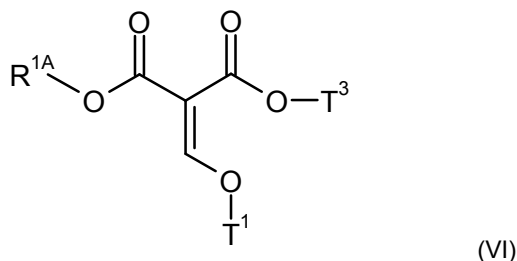
dando un compuesto de la fórmula (I-1)



en la que R^{1A}, R² y R³ tienen, cada uno, los significados indicados anteriormente,

20 o

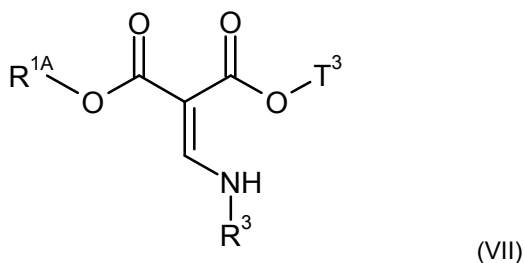
[B] un compuesto de la fórmula (VI).



en la que R^{1A} y T¹ tienen, cada uno, los significados indicados anteriormente, y

T³ representa alquilo (C₁-C₄);

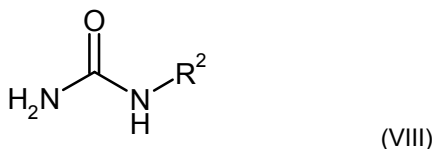
5 se convierte en un disolvente inerte o también sin disolvente con un compuesto de la fórmula (III) en un compuesto de la fórmula (VII)



10 en la que R^{1A}, R³ y T³ tienen, cada uno, los significados indicados anteriormente, este se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte con clorosulfonilisocianato dando un compuesto de la fórmula (IV) y este se convierte a continuación de forma análoga al procedimiento [A] en un compuesto de la fórmula (I-1),

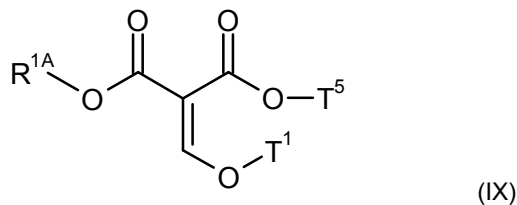
o

[C] un compuesto de la fórmula (VIII)



en la que R² tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4

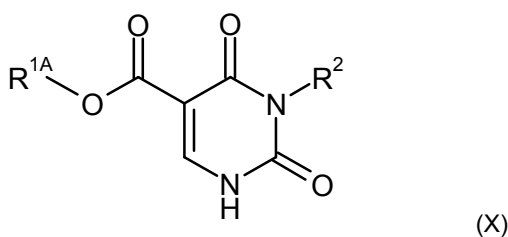
15 se hace reaccionar en un disolvente inerte con un compuesto de la fórmula (IX)



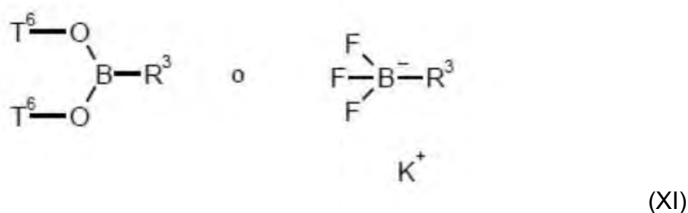
en la que R^{1A} y T¹ tienen, cada uno, los significados indicados anteriormente y

T⁵ representa alquilo (C₁-C₄);

y se cicla en presencia de una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (X)



en la que R^{1A} y R² tienen, cada uno, los significados indicados anteriormente, y este se hace reaccionar después en un disolvente inerte en presencia de un catalizador adecuado y una base adecuada con un compuesto de la fórmula (XI)



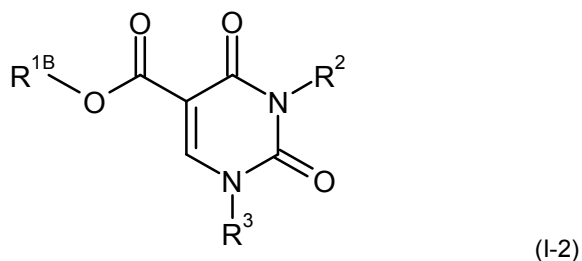
en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente

y

T⁶ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o los dos radicales T⁶ juntos forman un puente -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- dando un compuesto de la fórmula (I-1),

o

[D] un compuesto de la fórmula (I-1) se saponifica en un disolvente inerte en presencia de un ácido adecuado o una base adecuada dando un compuesto de la fórmula (I-2)



en la que R² y R³ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y

R^{1B} representa hidrógeno,

los grupos protectores dado el caso presentes se desdoblan y/o los compuestos de las fórmulas (I-1) y (I-2) se convierten, dado el caso, con (i) los disolventes apropiados y/o (ii) las bases apropiadas o los ácidos apropiados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

13. Compuesto, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

14. Compuesto, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en un procedimiento de tratamiento y/o de prevención de insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, insuficiencia renal, nefropatías, trastornos fibróticos de los órganos internos y fibrosis dermatológica.

15. Medicamento que comprende un compuesto, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados.

- 5 16. Medicamento que comprende un compuesto, como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 11, en combinación con uno o más principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en antagonistas del calcio, agonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la quinasa rho, diuréticos, inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteasa de la matriz, estimulantes y activadores de guanilato ciclasa soluble e inhibidores de fosfodiesterasa.
- 10 17. Medicamento según las reivindicaciones 15 o 16 para uso en el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, insuficiencia renal, nefropatías, trastornos fibróticos de los órganos internos y fibrosis dermatológica.