

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 492**

51 Int. Cl.:

| | |
|--------------------|-----------|
| C07D 209/30 | (2006.01) |
| C07D 403/06 | (2006.01) |
| C07D 401/14 | (2006.01) |
| C07D 403/04 | (2006.01) |
| C07D 413/04 | (2006.01) |
| C07D 413/14 | (2006.01) |
| C07D 471/10 | (2006.01) |
| C07D 493/10 | (2006.01) |
| A61K 31/513 | (2006.01) |
| A61P 35/00 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/073875**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12089633**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11805849 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2658844**

54 Título: **Nuevos derivados de piridiminas, su preparación y su utilización farmacéutica como inhibidores de fosforilación de AKT (PKB)**

30 Prioridad:

| | |
|------------------------------|------------------------------|
| 28.12.2010 FR 1061297 | 28.12.2010 FR 1061298 |
| 28.12.2010 FR 1061300 | 28.12.2010 FR 1061301 |
| 28.12.2010 FR 1061303 | 14.10.2011 FR 1159313 |
| 14.10.2011 FR 1159315 | 14.10.2011 FR 1159316 |
| 14.10.2011 FR 1159317 | |

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2017

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue de la Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

BROLLO, MAURICE;
CARRY, JEAN-CHRISTOPHE;
CERTAL, VICTOR;
DIDIER, ERIC;
DOERFLINGER, GILLES;
EL AHMAD, YOUSSEF;
FILOCHE-ROMME, BRUNO;
HALLEY, FRANK;
KARLSSON, KARL ANDREAS;
SCHIO, LAURENT y
THOMPSON, FABIENNE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 612 492 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

Nuevos derivados de piridiminas, su preparación y su utilización farmacéutica como inhibidores de fosforilación de AKT (PKB)

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos derivados de pirimidinas, a su aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a la nueva utilización de tales derivados.

La presente invención se refiere así también a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del hombre.

Más particularmente, la invención se refiere, a nuevos derivados de pirimidinas y a su utilización farmacéutica para la prevención y el tratamiento de las afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR. AKT es un actor clave en esta vía de señalización. Un nivel elevado de fosforilación de AKT es el marcador de la activación de la vía que se encuentra en numerosos cánceres humanos.

Los productos de la presente invención pueden utilizarse así, en particular, para la prevención o el tratamiento de afecciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la fosforilación de AKT (P-AKT). La inhibición de P-AKT se puede obtener en particular por la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR, y particularmente por la inhibición de quinasas que pertenecen a esta vía, como los receptores con actividad tirosina quinasa tales como EGFR, IGFR, ErbB2, la proteína quinasa-1 dependiente de 3'-fosfoinosítidos (PDK1), la fosfoinosítido quinasa PI3K, la serina-treonina quinasa AKT, la quinasa mTOR.

La inhibición y la regulación de la vía PI3K/AKT/mTOR constituye en particular un nuevo y potente mecanismo de acción para el tratamiento de un gran número de enfermedades cancerosas, incluyendo los tumores sólidos y líquidos.

Tales afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son los tumores humanos sólidos o líquidos.

Papel de la vía PI3K/AKT/mTOR

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR es una red compleja que regula múltiples funciones celulares, como el crecimiento, la supervivencia, la proliferación y la motilidad celular, que son unos procesos claves de la tumorigénesis.

Esta vía de señalización es una diana importante en el tratamiento de cáncer, ya que la mayoría de sus efectores están alterados en los tumores humanos. Los principales efectores que contribuyen en la activación de la vía son i) los oncogenes tales como ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), PIK3CA y AKT, activados por mutación, amplificación o sobreexpresión; ii) la deficiencia de los genes supresores de tumores tales como PTEN, TSC1/2, LKB y P ML que se inactivan tras mutaciones o deleciones (Jiang L-Z y Liu L-Z, *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784:150; Vivanco I y Sawyers CL, 2002, *Nat Rev Cancer*, 2:489; Cully M *et al.*, *Nature Rev. Cancer*, 2006, 6:184).

La activación de los oncogenes de esta vía de señalización se encuentra en numerosas enfermedades cancerosas humanas.

- las mutaciones activadoras de PIK3CA están presentes en el 15-30% de los cánceres de colon, de mama, del endometrio, de hígado, de ovarios y de próstata (TL Yuan y LC Cantley, *Oncogene*, 2008, 27:5497; Y. Samuels *et al.* *Science*, 2004, 304:554; KE. Bachman *et al.* *Cancer Biol Ther*, 2004, 3:772; DA Levine *et al.* *Clin Canc Res*. 2005, 11:2875; C. Hartmann *et al.* *Acta Neuropathol.* 2005, 109:639).

- las amplificaciones, mutaciones activadoras y sobreexpresiones de RTK tales como EGFR y HER2 en los cánceres de cerebro, de mama y de pulmón (NSCLC).

- la amplificación y la sobreexpresión activadora de AKT en los cánceres de cerebro, de pulmón (NSCLC), de mama, de riñón, de ovarios y de páncreas (Testa JR. y Bellacosa A., *Proct. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98:10983; Cheng *et al.*, *Proct. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89: 9267; Bellacosa *et al.*, *Int. J. Cancer*, 1995, 64:280; Cheng *et al.*, *Proct. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93:3636; Yuan *et al.*, *Oncogene*, 2000, 19:2324).

La deficiencia de los genes supresores de tumores de esta vía de señalización se encuentra también en numerosas enfermedades cancerosas humanas:

o la delección de *PTEN* en el 50% de los cánceres de pulmón (NSCLC), de hígado, de riñón, de próstata, de mama, de cerebro, de páncreas, del endometrio y de colon (Maxwell GL *et al.* *Canc. Res.* 1998, 58:2500; Zhou X-P *et al.* *Amer. J. Pathol.*, 2002, 161:439; Endersby R y Baker SJ, *Oncogene*, 2008, 27:5416; Li *et al.* *Science*, 1997, 275:1943; Steack PA *et al.*, *Nat. Genet.*, 1997, 15:356)

o las mutaciones de *TSC1/2* en más del 50% de las esclerosis tuberosas

5 o las mutaciones o deleciones de *LKB1* (o *STK11*) que predisponen a los cánceres del tracto gastro-intestinal y al cáncer de páncreas y que se encuentran particularmente en el 10-38% de los adenocarcinomas de pulmón (Shah U. *et al.* Cancer Res. 2008, 68:3562)

10 o las modificaciones de *PML*, en particular por translocación en los tumores humanos (Gurrieri C *et al.*, J. Natl Cancer Inst. 2004, 96:269).

Además, esta vía de señalización es un factor importante de resistencia a la quimioterapia, la radioterapia y a terapias dirigidas tales como los inhibidores de EGFR y HER2 por ejemplo (C. Sawyers *et al.* Nat Rev 2002).

Papel de la AKT

15 La AKT (proteína quinasa B; PKB) es una serina-treonina quinasa que ocupa un lugar central en una de las vías principales de señalización celular, la vía PI3K/AKT. La AKT está implicada en particular en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células tumorales. La activación de la AKT se lleva a cabo en dos etapas (1) por fosforilación de la treonina 308 (P-T308) por PDK1 y (2) por fosforilación de la serina 473 (P-S473) por mTORC2 (o complejo mTOR-Rictor), dando como resultado una activación total. La AKT a su vez regula un gran número de proteínas incluyendo mTOR (mammalian target of Rapamycin), BAD, GSK3, p21, p27, FOXO o FKHRL1 (Manning BD y Cantley LC, Cell, 2007 129:1261). La activación de la AKT promueve la internalización de los nutrientes, lo que inicia un proceso de metabolización anabolizante que mantiene el crecimiento y la proliferación celular. Particularmente, AKT controla el inicio de la síntesis proteica a través de una cascada de interacciones que procede por el medio de TSC1/2 (complejo de esclerosis tuberosa), Rheb, y TOR para desembocar en dos dianas críticas de la vía de señalización, p70S6K y 4EBP. La AKT induce también una fosforilación inhibitoria del factor de transcripción Forkhead y la inactivación de GSK3β que dan lugar a la inhibición de la apoptosis y a la progresión del ciclo celular (Franke TF, Oncogene, 2008, 27:6473). La AKT es por lo tanto una diana para la terapia anticancerosa y la inhibición de la activación de AKT por la inhibición de su fosforilación puede inducir la apoptosis de las células malignas y por lo tanto presentar un tratamiento para el cáncer.

Los receptores con actividad tirosina quinasa como IGF1 R

35 Se han implicado unos niveles anormalmente elevados de la actividad de proteína quinasa en numerosas enfermedades que resultan de funciones celulares anormales. Esto puede provenir bien directa o bien indirectamente de una disfunción en los mecanismos de control de la actividad quinasa, relacionado por ejemplo con una mutación, una sobreexpresión o una activación inapropiada de la enzima, o por una sobre o sub-producción de citoquinas o de los factores de crecimiento, también implicados en la transducción de las señales aguas arriba o posteriores de las quinasas. En cualquier caso, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas permite esperar un efecto beneficioso.

45 El receptor de tipo 1 por "insulin-like growth factor" (IGF-I-R) es un receptor transmembranario con actividad quinasa que se une, en primer lugar, al IGF1, pero también al IGFII y a la insulina con una afinidad más débil. La unión del IGF1 a su receptor conlleva una oligomerización de receptor, la activación de la tirosina quinasa, la autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (principales sustratos: IRS1 y Shc). El receptor activado por su ligando induce una actividad mitogénica en las células normales. Sin embargo, el IGF-I-R tiene un papel importante en el crecimiento denominado anormal.

50 Varios informes clínicos subrayan el papel importante de la vía IGF-I en el desarrollo de los cánceres humanos:

El IGF-I-R se encuentra frecuentemente sobreexpresado en numerosos tipos tumorales (mama, colon, pulmón, sarcoma, próstata, mieloma múltiple) y su presencia se asocia frecuentemente a un fenotipo más agresivo.

55 Concentraciones elevadas del IGF1 circulante se correlacionan de forma importante con un riesgo de cáncer de próstata, de pulmón y de mama.

60 Además, se ha documentado ampliamente que el IGF-I-R es necesario para el establecimiento y el mantenimiento de fenotipo transformado *in vitro* como *in vivo* [Baserga R, Exp. Cell. Res., 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad quinasa del IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T grande de virus SV40, Ras activado, Raf, y v-Src. La expresión del IGF-I-R en unos fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede conllevar a continuación la formación del tumor *in vivo*. La expresión del IGF-I-R tiene una función importante en el crecimiento independiente del sustrato. Se ha demostrado el IGF-I-R también como un protector en la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación, y la apoptosis inducida por citoquinas. Además, la inhibición del IGF-I-R endógeno por un dominante negativo, la formación de triple hélice y la expresión de un antisentido provoca una supresión de la actividad transformadora *in vitro* y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

PDK1

La proteína quinasa-1 dependiente de 3'-fosfoinositida (PDK1) es uno de los componentes esenciales de la vía de señalización PI3K-AKT. Es una serina-treonina (Ser/Thr) quinasa cuyo papel es fosforilar y activar otras Ser/Thr quinasas de la familia de las AGC implicadas en el control del crecimiento, la proliferación, la supervivencia celular, y en la regulación de metabolismo. Estas quinasas incluyen la proteína quinasa B (PKB o AKT), SGK (o "serum and glucocorticoid regulated kinasa"), RSK (o "p90 ribosomal S6 kinasa"), p70S6K (o "p70 ribosomal S6 kinasa") así como diversas isoformas de la proteína quinasa C (PKC) (Vanhaesebroeck B. y Alessi DR., *Biochem J*, 2000, 346:561). Uno de los papeles claves de PDK1 es, por lo tanto, la activación de la AKT: en presencia de PIP3, el segundo mensajero generado por PI3K, PDK-1 se recluta en la membrana plasmática a través de su dominio PH ("plekstrin homology") y fosforila AKT sobre la treonina 308 situada en el bucle de activación, una modificación esencial de la activación de la AKT. La PDK1 se expresa de manera ubicua y es una quinasa constitutivamente activa. La PDK1 es un elemento clave en la vía de señalización PI3K/AKT para la regulación de procesos claves en la tumorigénesis como la proliferación y la supervivencia celular. Al estar esta vía activada en más del 50% de los cánceres humanos, la PDK1 representa una diana para la terapia anticancerosa. La inhibición de la PDK1 debería resultar en una inhibición efectiva de la proliferación y de la supervivencia de las células cancerosas y, por lo tanto, aportar un beneficio terapéutico para los cánceres humanos (Bayascas JR, *Cell ciclo*, 2008, 7:2978; Peifer C. y Alessi DR, *ChemMedChem*, 2008, 3:1810).

Las fosfoinositidas-3 quinasas (PI3Ks)

La lípido quinasa PI3K es una diana importante en esta vía de señalización para la oncología. Las PI3Ks de la clase I se dividen en clase Ia (PI3K α,β,δ) activada por los receptores con actividad tirosina quinasa (RTKs), los receptores acoplados a las proteínas G (GPCRs), las GTPasas de la familia Rho, p21-Ras y en clase Ib (PI3K γ) activada por las GPCRs y por p21-Ras. Las PI3Ks de la clase Ia son unos heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 α , β o δ y una subunidad reguladora p85 o p55. La clase Ib (p110 γ) es monomérica. Las PI3Ks de la clase I son unos lípidos/proteínas quinasas activados por las RTKs, las GPCRs o Ras después del reclutamiento en la membrana. Estas PI3Ks de la clase I fosforilan el fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP2) sobre la posición 3 del inositol para dar el fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3), mensajero secundario clave en esta vía de señalización. A su vez, PIP3 recluta AKT y PDK1 en la membrana en la que se fijan por su dominio homólogo a la pleckstrina (dominio PH), lo que lleva a la activación de AKT por fosforilación de PDK1 sobre la treonina 308. La AKT fosforila numerosos sustratos, teniendo así un papel clave en numerosos procesos que desembocan en la transformación celular, como la proliferación, el crecimiento y la supervivencia celular, así como la angiogénesis.

Las PI3Ks de clase I están implicadas en los cánceres humanos: las mutaciones somáticas de gen PIK3CA que codifica para PI3K $\alpha\beta$ se encuentran en el 15-35% de los tumores humanos con, en particular, dos mutaciones oncogénicas principales H1047R (en el dominio quinasa) y E545K/E542K (en el dominio helicoidal) (Y. Samuels *et al.* *Science*, 2004, 304:554; TL Yuan y LC Cantley, *Oncogene*, 2008, 27:5497). Los inhibidores de PI3K llegan a ser eficaces para el tratamiento de numerosos cánceres humanos que presentan unas alteraciones genéticas que desembocan en la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR (Vogt P. *et al.*, *Virology*, 2006, 344:131; Zhao L y Vogt PK, *Oncogene*, 2008, 27:5486).

Los derivados morfolino pirimidinas inhibidores de quinasas son conocidos por el experto en la técnica.

El documento WO2008/148074 describe unos productos que poseen una actividad inhibidora de mTOR. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y a sus sustituciones.

El documento WO2008/064244 describe la aplicación de los productos TGX-221 y TGX-155 inhibidores de PI3K β útiles en el tratamiento de cáncer y en particular en el cáncer de mama. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas anteriormente descritas en los documentos WO2004/016607 y WO2001/053266 que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y a sus sustituciones.

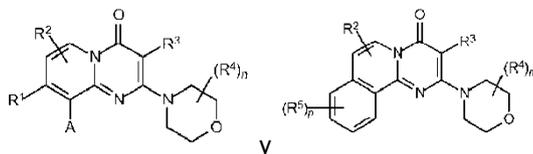
Los documentos WO2006/109081, WO2006/109084 y WO2006/126010 describen unos productos inhibidores de ADN-PK útiles para el tratamiento de los cánceres ATM deficientes. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y sus sustituciones.

El documento WO2003/024949 describe unos productos inhibidores de DNA-PK útiles para el tratamiento de los cánceres ATM deficientes. Estos productos son unas pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que difieren de los productos de la presente invención debido a su carácter totalmente aromático y sus sustituciones.

Los derivados morfolino pirimidina inhibidores de quinasa son también conocidos por el experto en la técnica.

Los documentos WO2009/007748, WO2009/007749, WO2009/007750 y WO2009/007751 describen unos productos que poseen una actividad inhibidora de mTOR y/o de PI3K para el tratamiento de los cánceres. Estos productos son unas pirimidinas sustituidas en 2, 4 y 6 y los productos de la presente invención difieren de ellos debido a la presencia de grupo carbonilo o tiocarbonilo sobre la pirimidina, así como por los diferentes sustituyentes.

El documento WO 2008/148074 describe los compuestos inhibidores de la proteína quinasa mTOR de las fórmulas generales:



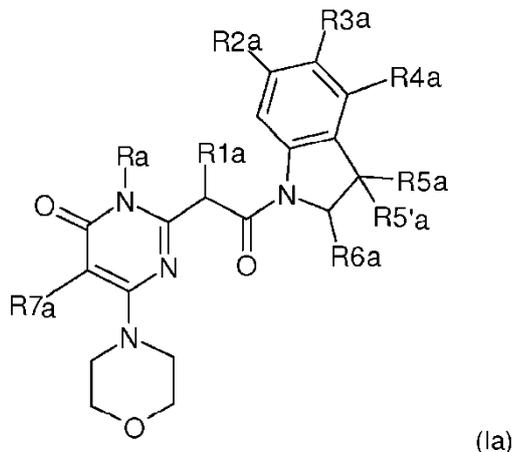
Unos inhibidores de proteína AKT se describen en el artículo "Recent progress in the discovery of AKT inhibitors as anticancer agents" (Expert Opin. Ther. Patents, Qun Li, (2007) 17(9):1077-1130) tales como unos derivados de la estaurosporina, unos derivados de isoquinolinas sulfonamidas o también unas piridinas disustituidas en las posiciones 3 y 5.

El documento WO 2011/001114 describe unos derivados de (6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-amida como inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR.

Fórmulas generales de los compuestos según la invención:

La presente invención tiene por objeto los compuestos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie).

La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (Ia):



en la que:

Ra representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R1a representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R2a representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R3a representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R4a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, alquilo o alcoxi, estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

R5a y R5'a, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R6a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo;

R7a representa un átomo de halógeno;

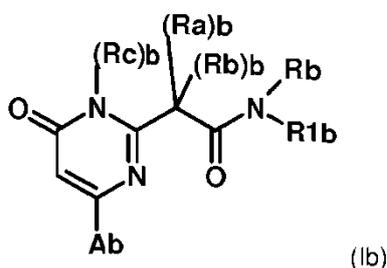
estando dichos productos de la fórmula (Ia) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ia).

- 5 La presente invención tiene así por objeto los productos de la fórmula (Ia) tales que:
- Ra representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- 10 R1a representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- R2a representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- 15 R3a representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R4a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno;
- 20 R5a y R5'a representan un átomo de hidrógeno;
- R6a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor y el radical hidroxilo;
- 25 R7a representa un átomo de flúor, bromo o cloro;

estando dichos productos de la fórmula (Ia) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ia).

- 30 En los productos de la fórmula (Ia), tales como se han definido anteriormente, R4a representa, por ejemplo un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno tal como flúor, cloro o bromo o también el radical CF₃, teniendo los demás sustituyentes Ra, R1a, R2a, R3a, R5a, R5'a y R6a uno cualquiera de sus significados indicados anteriormente para dichos productos de la fórmula (Ia).
- 35 En los productos de la fórmula (Ia), R6a representa por ejemplo un átomo de hidrógeno o un radical metilo eventualmente sustituido por un átomo de flúor o el radical hidroxilo. Teniendo los demás sustituyentes Ra, R1a, R2a, R3a, R4a, R5a y R5'a uno cualquiera de sus significados indicados anteriormente para dichos productos de la fórmula (Ia).

40 **La presente invención tiene también por objeto los productos de la fórmula (Ib):**



en la que:

- 45 Ab representa un radical morfolino o un radical piridilo definido de la siguiente manera:
- estando sustituido el radical morfolino, que puede representar Ab, por uno o varios radicales seleccionados entre el átomo de deuterio, y los radicales alquilos ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, entendiéndose que dos sustituyentes adyacentes de la morfolina pueden formar juntos un radical cíclico, con los átomos de carbono a los que están unidos;
- estando eventualmente sustituido el radical piridilo, que puede representar Ab, por un átomo de halógeno o un radical alquilo o alcoxi;
- 55 R1b representa un radical arilo o heteroarilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -

$N(R_x)_b(R_y)_b$, $-CON(R_x)_b(R_y)_b$, $-N(R_x)_bCO(R_y)_b$, $-CO(R_y)_b$, $-N(R_x)_bCO_2(R_z)_b$, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo y heteroarilo;

5 estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi y $N(R_v)_b(R_w)_b$;

estando los radicales arilo y heteroarilo además eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo y alcoxi ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

10 pudiendo los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo además contener un radical oxo,

15 R_b representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R_1 b un anillo de 5 o 6 miembros saturado o parcial o totalmente insaturado fusionado a un resto arilo o heteroarilo y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S, N, NH y Nalk, estando este radical bicíclico eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi;

20 $(R_a)_b$ y $(R_b)_b$, idénticos o diferentes representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

$(R_c)_b$ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

25 siendo $N(R_x)_b(R_y)_b$ tal que $(R_x)_b$ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y $(R_y)_b$ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, $N(R_v)_b(R_w)_b$ y heterocicloalquilo; o bien $(R_x)_b$ y $(R_y)_b$ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

30 siendo $N(R_v)_b(R_w)_b$ tal que $(R_v)_b$ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y $(R_w)_b$ representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heterocicloalquilo; es decir $(R_v)_b$ y $(R_w)_b$ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

35 estando los radicales cíclicos que pueden formar $(R_x)_b$ y $(R_y)_b$ o $(R_v)_b$ y $(R_w)_b$ respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH_2 ; $NHalk$ y $N(alk)_2$;

$(R_z)_b$ representa los valores de $(R_y)_b$ con la excepción de hidrógeno;

45 siendo $(R_x)_b$, $(R_y)_b$ y $(R_z)_b$ en los radicales $N(R_x)_bCO(R_y)_b$, $-CO(R_y)_b$ y $N(R_x)_bCO_2(R_z)_b$ seleccionados entre los significados indicados anteriormente para $(R_x)_b$, $(R_y)_b$, y $(R_z)_b$;

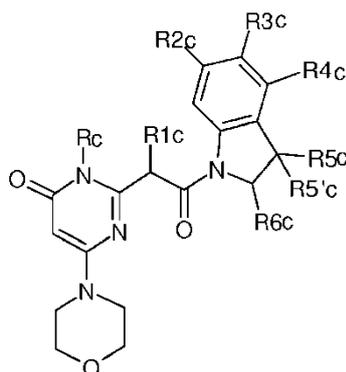
50 siendo todos los radicales alquilo (alk), alcoxi y alquiltio anteriores lineales o ramificados y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de la fórmula (Ib) en cualquiera de las formas isómeras posible racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ib).

55 Se señalan particularmente los productos de la fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente en los que, cuando R_1b representa un radical fenilo y Ab representa un radical morfolino, entonces R_1b no lleva como sustituyente un radical pirrolo.

60 Se señalan también particularmente los productos de la fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente en los que, cuando R_1b representa un radical fenilo y Ab representa un radical piridilo, entonces R_1b está obligatoriamente sustituido por al menos un sustituyente, tal como se ha definido anteriormente (es decir R_1b no representa fenilo no sustituido) y cuando R_1b tiene solamente un sustituyente en la posición meta, entonces este sustituyente no es el átomo de flúor.

65 **Se describe la fórmula general siguiente (1c):**



(Ic)

en la que:

5 R_c representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R_{1c} representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R_{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

10

R_{3c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R_{4c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, alquilo o alcoxi, estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

15

R_{5c} y R_{5'c}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

20 R_{6c} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno (F) y los radicales hidroxilo y alcoxi;

estando dichos productos de la fórmula (Ic) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ic).

25

La fórmula general (Ic) descrita comprende unos productos para los cuales:

R_c representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

30

R_{1c} representa un átomo de hidrógeno;

R_{2c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

35

R_{3c} representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R_{4c} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo o un radical hidroxilo;

R_{5c} y R_{5'c}, idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

40

R_{6c} representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo, etilo o isopropilo;

estando dichos productos de la fórmula (Ic) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ic).

45

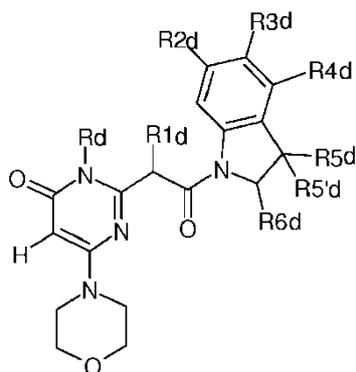
Los productos de la fórmula (Ic) son tales que:

- o bien R_{4c} no representa F, Cl o Br cuando R_{2c}, R_{3c}, R_{5c} y R_{6c} representan un átomo de hidrógeno

50

- o bien R_{6c} no representa metilo cuando R_{2c}, R_{3c}, R_{4c} y R_{5c} representan un átomo de hidrógeno.

Se describe la fórmula general siguiente (Id):



(Id)

en la que:

- 5
- Rd representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, NH₂, CN;
- R1d representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;
- 10 R2d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- 15 R4d representa un átomo de hidrógeno, los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo, alcoxi; heterocicloalquilo, arilo heteroarilo y N(Rx)d(Ry)d; estando todos estos radicales alquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, N(Rv)d(Rw)d, y -SO₂Alk;
- 20 R5d y R5'd, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros (espirocicloalquilo) que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos (espiroheterocicloalquilo); seleccionados entre O, S, NH, estando estos radicales cíclicos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk y N(alk)₂;
- 25 R6d representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo él mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los átomos de deuterio y los radicales hidroxilo y alcoxi; un radical cicloalquilo o un radical fenilo, él mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno o los radicales alcoxi;
- 30 pudiendo R5d y R6d eventualmente formar, con los átomos de carbono a los que están unidos, un radical cíclico de 3 a 10 miembros (cicloalquilo) que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos (heterocicloalquilo) seleccionados entre O, S, NH, estando estos radicales cíclicos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk y N(alk)₂;
- 35 siendo N(Rx)d(Ry)d tal que (Rx)d representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Ry)d representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, N(Rv)d(Rw)d y heterocicloalquilo; o bien (Rx)d y (Ry)d forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno u otros varios heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, N(Rv)d(Rw)d y -SO₂Alk;
- 40
- 45 siendo N(Rv)d(Rw)d tal que (Rv)d representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Rw)d representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heterocicloalquilo; es decir (Rv)d y (Rw)d forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno u otros varios heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido; por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, NH₂; NHalk y N(alk)₂ y -SO₂Alk;
- 50

estando dichos productos de la fórmula (Id) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Id).

5 Los productos de la fórmula (Id) son tales como se han definido anteriormente.

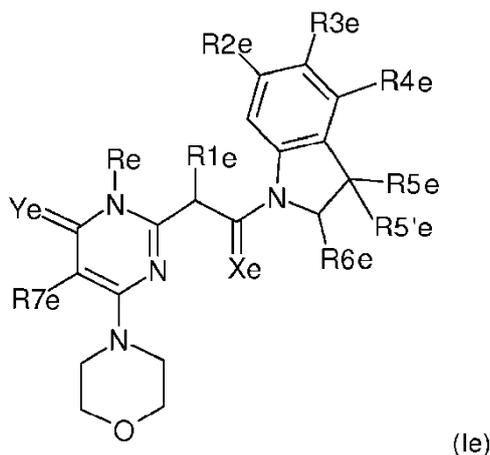
Se describe la fórmula general (Id) en la que Rd representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; y los otros sustituyentes R1d, R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d tienen una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente o a continuación para dichos productos de la fórmula (Id).

10 Se describe la fórmula general (Id) en la que:

15 - o bien al menos uno de R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d es diferente de halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi; teniendo los otros sustituyentes Rd y R1d de dichos productos de la fórmula (Id) una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente o a continuación.

20 - o bien Rd no representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, teniendo los otros sustituyentes R1d, R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d de dichos productos de la fórmula (Id) una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente o a continuación.

La presente invención tiene también por objeto los productos de la fórmula (Ie):



25 en la que:

Xe y Ye, idénticos o diferentes, son tales que:

30 Xe representa O o S y Ye representa S,

Re representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R1 e representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

35 R2e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R3e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

40 R4e representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, alquilo o alcoxi, estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

45 R5e y R5'e, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R6e representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo;

50 R7e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

estando dichos productos de la fórmula (Ie) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ie).

5 La presente invención se refiere así a los productos de la fórmula (Ie) tales como se han definido anteriormente en la que:

Xe y Ye, idénticos o diferentes, son tales que:

10 Xe representa O o S y Y representa S,

Re representa un átomo de hidrógeno;

15 R1e representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R2e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R3e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

20 R4e representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, alquilo o alcoxi, estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

25 R5e y R5'e, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R6e representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo;

30 R7e representa un átomo de hidrógeno;

estando dichos productos de la fórmula (Ie) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ie).

35

En las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie):

40 - el término radical alquilo (o alk) designa los radicales, lineales y ramificados, que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y también heptilo, octilo, nonilo y decilo así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

45 - el término radical alcoxi designa los radicales lineales y ramificados, que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

50 - el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, de bromo, de yodo o de flúor y preferentemente el átomo de cloro, de bromo o de flúor.

55 - el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así en particular los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

- el término radical alquiltio designa los radicales lineales y llegado el caso ramificados, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio lineal, secundario o terciario, pentiltio o hexiltio así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alquiltio que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

60 - en el radical -O-cicloalquilo, cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente;

65 - el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 miembros interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados entre los átomos de oxígeno, de nitrógeno o de azufre: se pueden citar, por ejemplo los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, oxodihidropiridazinilo, o también oxetanilo, estando

todos estos radicales eventualmente sustituidos; se pueden citar en particular los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, piperazinilo, piperidilo, homopiperazinilo o también pirrolidinilo,

5 - los términos arilo y heteroarilo designan unos radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 miembros, que pueden eventualmente contener un miembro -C(O), los radicales heterocíclicos que contienen uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre O, N, o S con N, llegado el caso, eventualmente sustituido;

10 - el término radical arilo designa así unos radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 miembros tales como por ejemplo los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antraceno, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y también más particularmente el radical fenilo. Se puede señalar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón -C(O) es por ejemplo el radical tetralona;

15 - el término radical heteroarilo designa así unos radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 5 a 12 miembros: unos radicales heteroarilos monocíclicos tales como por ejemplo los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3- o 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales eventualmente sustituidos, entre los cuales, más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridazinilo, estando estos radicales eventualmente sustituidos; unos radicales heteroarilos bicíclicos tales como por ejemplo los radicales benzotienilo tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxifenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo o oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales eventualmente sustituidos;

30 Como ejemplos de radicales heteroarilos o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se han indicado anteriormente.

35 El o los radicales carboxi de los productos de las fórmulas (Ia) a (Ie) pueden estar salificados o esterificados por los grupos diversos conocidos por el experto en la materia, entre los cuales se pueden citar, por ejemplo:

40 - entre los compuestos de salificación, unas bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio o unas bases orgánicas tales como, por ejemplo, la metilamina, la propilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la N,N-dimetilolotanolamina, el tris (hidroximetil) aminometano, la etanolamina, la piridina, la picolina, la diciclohexilamina, la morfolina, la bencilamina, la procaína, la lisina, la arginina, la histidina, la N-metilglucamina,

45 - entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar unos grupos alcoxicarbonilo tal como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estos radicales alquilo estar sustituidos por unos radicales seleccionados por ejemplo entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo como, por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

50 Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos de los productos de las fórmulas (Ia) a (Ie) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcoilmonosulfónicos tales como por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido propanosulfónico, los ácidos alcoildisulfónicos tales como por ejemplo el ácido metanodisulfónico, el ácido alfa, beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

55 Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas, pero en las que los diferentes grupos están dispuestos de forma diferente en el espacio, tales como en particular en ciclohexanos monosustituidos cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las reorganizaciones espaciales diferentes de los sustituyentes fijados, bien sobre unos dobles enlaces, o bien sobre unos anillos, que se denominan frecuentemente isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere por lo tanto al conjunto de los compuestos indicados anteriormente.

65 **Según algunos modos preferidos de la invención:**

Para los productos de la fórmula (Ib):

En los productos de la fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente, R1b puede así por ejemplo representar un radical fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales CN, nitro, -COOH, -COOalk, -N(Rx)b(Ry)b, alcoxi, alquilo, alquinilo y cicloalquilo;

estando estos últimos radicales alcoxi, alquilo y alquinilo, ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo alcoxi y N(Rv)b(Rw)b,

con (Rx)b,(Ry)b,(Rv)b,(Rw)b tales como se han definido anteriormente o a continuación.

en los productos de la fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente, N(Rx)b(Ry)b puede ser tal que (Rx)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Ry)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; o bien (Rx)b y (Ry)b forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno u otros varios heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

y N(Rv)b(Rw)b puede ser tal que (Rv)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Rw)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

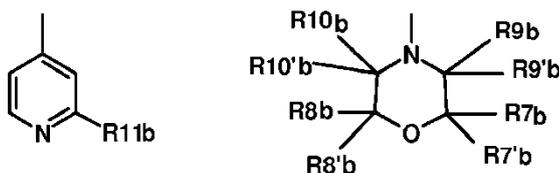
estando dichos productos de la fórmula (Ib) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ib).

En particular, cuando N(Rx)b(Ry)b o N(Rv)b(Rw)b forma un anillo como se ha definido anteriormente, tal anillo aminado se puede seleccionar en particular entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, piperazinilo o homopiperazinilo, estando estos radicales ellos mismos eventualmente sustituidos como se ha indicado anteriormente o a continuación.

El anillo N(Rx)b(Ry)b o N(Rv)b(Rw)b se puede seleccionar más particularmente entre los radicales pirrolidinilo, morfolinilo eventualmente sustituido por uno o dos radicales alquilo o piperazinilo eventualmente sustituido sobre el segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo, fenilo, o y CH₂-fenilo, ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

La presente invención tiene así por objeto los productos de la fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente, en la que:

Ab representa un radical piridilo o un radical morfolino tales como se define a continuación:



en las que:

R11 b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alcoxi o un radical alquilo;

R7b, R7'b, R8b y R8'b, idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un átomo de deuterio D, o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el átomo de flúor y el radical hidroxilo,

R9b, R9'b, R10b y R10'b, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o de deuterio D,

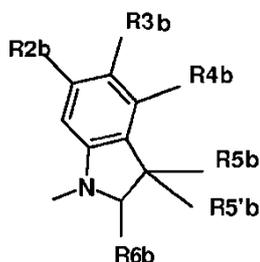
entendiéndose que uno al menos de R7b, R7'b, R8b, R8'b, R9b, R9'b, R10b y R10'b es diferente del átomo de hidrógeno,

entendiéndose que R7b con R9b o bien R8b con R10b pueden formar juntos un radical cíclico, con los átomos de carbono a los que están unidos;

R1b representa un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales CN, NH₂, NHalk, N(alk)₂, alcoxi y alquilo, estando estos

últimos radicales alcoxi y alquilo ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo y alcoxi;

5 Rb representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1 b un anillo 2,3-dihidro-indol-1-ilo definido de la siguiente manera:



en la que:

10 R2b representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R3b representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

15 R4b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, alquilo o alcoxi, estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

20 R5b y R5'b, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R6b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno (F) y los radicales hidroxilo y alcoxi;

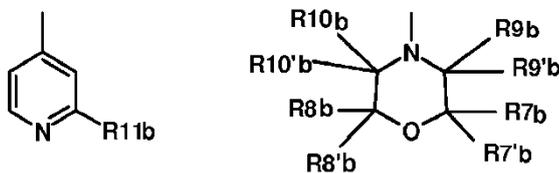
25 (Ra)b y (Rb)b, idénticos o diferentes representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

(Rc)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

30 estando dichos productos de la fórmula (Ib) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ib).

La presente invención tiene particularmente por objeto los productos de la fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente en la que:

35 Ab representa un radical morfolino o un radical piridilo tales como se define a continuación:



40 en las que:

R11 b representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un radical alcoxi o un radical alquilo;

y R7b, R7'b, R8b, R8'b, R9b, R9'b, R10b y R10'b son tales que:

45 o bien R7b, R7'b, R8b, R8'b, R9b, R9'b, R10b y R10'b representan todos un átomo de Deuterio D;

o bien R7b, R7'b, R8b, R8'b representan todos un átomo de hidrógeno y R9b, R9'b, R10b y R10'b representan todos un átomo de Deuterio D;

50

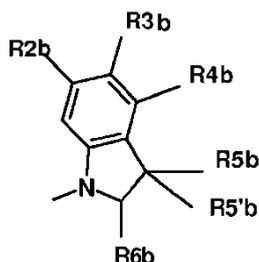
o bien R7b representa un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el átomo de flúor y el radical hidroxilo, y R7'b, R8b, R8'b, R9b, R9'b, R10b y R10'b representan todos un átomo de hidrógeno;

- 5 o bien R7b con R9b o bien R8b con R10b forman juntos un radical cíclico, con los átomos de carbono a los que están unidos;

R1b representa un radical fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre los átomos de flúor y de cloro;

10

Rb representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1b el biciclo definido a continuación:



- 15 en el que

R2b representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

- 20 R3b representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R4b representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o de cloro;

R5b y R5'b representan un átomo de hidrógeno;

- 25 R6b representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

(Ra)b y (Rb)b representan un átomo de hidrógeno;

- 30 (Rc)b representa un átomo de hidrógeno;

estando dichos productos de la fórmula (Ib) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ib).

35 **Para los compuestos de la fórmula (Id):**

- En los productos de la fórmula (Id) tales como se han definido anteriormente, N(Rx)d(Ry)d puede por ejemplo ser tal que (Rx)d represente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Ry)d represente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; o bien (Rx)d y (Ry)d formen, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contenga de 3 a 7 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH, estando este radical cíclico eventualmente sustituido como se ha indicado anteriormente o a continuación;

- 45 y N(Rv)d(Rw)d puede ser tal que (Rv)d representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Rw)d representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; o bien (Rv)d y (Rw)d forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 7 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH, estando este radical cíclico eventualmente sustituido como se ha indicado anteriormente o a continuación;

- 50 estando dichos productos de la fórmula (Id) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Id).

- 55 En particular, cuando N(Rx)d(Ry)d o N(Rv)d(Rw)d forma un anillo respectivamente con el átomo al que están unidos como se ha definido anteriormente, tal anillo aminado se puede seleccionar en particular entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, piperazinilo o homopiperazinilo, estando estos radicales ellos mismos eventualmente sustituidos como se indica anteriormente o a continuación.

El anillo N(Rx)d(Ry)d o N(Rv)d(Rw)d se puede seleccionar más particularmente entre los radicales pirrolidinilo, morfolinilo, él mismo eventualmente sustituido por uno o dos radicales alquilo o piperazinilo él mismo eventualmente sustituido sobre el segundo átomo de nitrógeno por un radical alquilo, fenilo, -CH₂-fenilo o -SO₂-Alk, estando todos estos últimos radicales alquilo, Alk y fenilo ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

En los productos de la fórmula general (Id) tal como se ha definido anteriormente:

Rd representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, fenilo, NH₂ o CN;

R1d representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R2d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R4d representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; o un radical hidroxilo, alquilo, o alcoxi, heterocicloalquilo, N(Rx)d(Ry)d, fenilo o heteroarilo; estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, heterocicloalquilo y N(Rv)d(Rw)d; estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

R5d y R5'd, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o forman, junto con el átomo de carbono a los que están unidos, un radical cíclico de 3 a 6 miembros que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, S, NH, eventualmente sustituido por un radical alquilo o cicloalquilo;

R6d representa un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo (él mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor, unos átomos de deuterio y los radicales hidroxilo y alcoxi; un radical cicloalquilo o un radical fenilo él mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor o los radicales alcoxi

pudiendo R5d y R6d eventualmente formar, con los átomos de carbono a los que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 7 miembros;

siendo dichos productos de la fórmula (Id) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Id).

Se describe la fórmula general (Id) en la que:

R2d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R3d representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o bromo;

R4d representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno seleccionado entre cloro, flúor y bromo; y un radical hidroxilo, alquilo; alcoxi; un radical pirrolidinilo, o piperidilo eventualmente sustituidos por un radical alquilo; morfolinilo; piperazinilo eventualmente sustituido por alk sobre N; fenilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre los átomos de Cl, F o OCH₃; y piridilo; entendiéndose que los radicales alquilo están eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor, el radical hidroxilo, y el radical piperazinilo él mismo eventualmente sustituido sobre N por un radical alquilo o SO₂-alk; entendiéndose que los radicales alcoxi están eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de flúor;

R5d y R5'd, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o forman, junto con el átomo de carbono a los que están unidos, un radical espirociclopropilo, espirotetrahidropirano o espiropiperidilo eventualmente sustituido por un radical alquilo o cicloalquilo sobre N;

R6d representa un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo él mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor; un radical ciclopropilo; o un radical fenilo él mismo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor;

pudiendo R5d y R6d eventualmente formar, con los átomos de carbono a los que están unidos, un radical ciclopentilo;

estando dichos productos de la fórmula (Id) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Id).

- 5 En los productos de la fórmula (Id) tales como se han definido anteriormente, cuando R4d representa un radical alquilo o alcoxi eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, R4d puede en particular representar un radical -CF₃, -OCF₃ o también - OCHF₂

Para los compuestos de la fórmula (Ie):

- 10 La presente invención tiene así por objeto los productos de la fórmula (Ie) tales como se han definido anteriormente en la que:

Xe y Ye, idénticos o diferentes, son tales que:

- 15 Xe representa O o S y Ye representa S,

Re representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

- 20 R1 e representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R2e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

- 25 R3e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R4e representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno;

- 30 R5e y R5'e representan un átomo de hidrógeno;

R6e representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor y el radical hidroxilo;

- 35 R7e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

estando dichos productos de la fórmula (Ie) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ie).

- 40 La presente invención tiene así por objeto los productos de la fórmula (Ie) tales como se han definido anteriormente en la que:

Xe y Ye, idénticos o diferentes, son tales que:

- 45 Xe representa O o S y Ye representa S,

Re representa un átomo de hidrógeno;

- 50 R1e representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R2e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

- 55 R3e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R4e representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno;

- 60 R5e y R5'e representan un átomo de hidrógeno;

R6e representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de flúor y el radical hidroxilo;

- R7e representa un átomo de hidrógeno;

estando dichos productos de la fórmula (Ie) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ie).

5 En los productos de la fórmula (Ie) tales como se han definido anteriormente, R4e representa por ejemplo un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno tal como flúor, cloro o bromo o también el radical CF₃, teniendo los otros sustituyentes Re, R1e, R2e, R3e, R5e, R5'e y R6e uno cualquiera de sus significados indicados anteriormente para dichos productos de la fórmula (Ie).

10 En los productos de la fórmula (Ie), R6e representa por ejemplo un átomo de hidrógeno o un radical metilo eventualmente sustituido por un átomo de flúor o el radical hidroxilo. Los otros sustituyentes Re, R1e, R2e, R3e, R4e, R5e y R5'e tienen uno cualquiera de sus significados indicados anteriormente para dichos productos de la fórmula (Ie).

15 **Procedimientos de preparación:**

Se describe el procedimiento de preparación de los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (Ie) tales como se han definido anteriormente.

20 Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica.

Preparación general:

Preparación de compuestos de la fórmula (Ia):

25 Los productos de la fórmula general (Ia) según la presente invención se puede preparar en particular como se indica en los esquemas generales (1 A)a-(1 E)a siguientes. Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención dan unas ilustraciones de los esquemas siguientes.

30 Los procedimientos de preparación de los productos de la fórmula Ca a (Ia) son tales como se definen en los Esquemas generales (1A)a-(1 E)a siguientes.

35 Los esquemas (1 A)a-(1 E)a siguientes son ilustrativos de los métodos utilizados para la preparación de los productos de la fórmula (Ia). Los productos de la fórmula (Ia) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse así, en particular, según los procedimientos descritos en los esquemas (1A)a-(1E)a.

40 El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ia) según el esquema (1A)a es tal como se define a continuación.

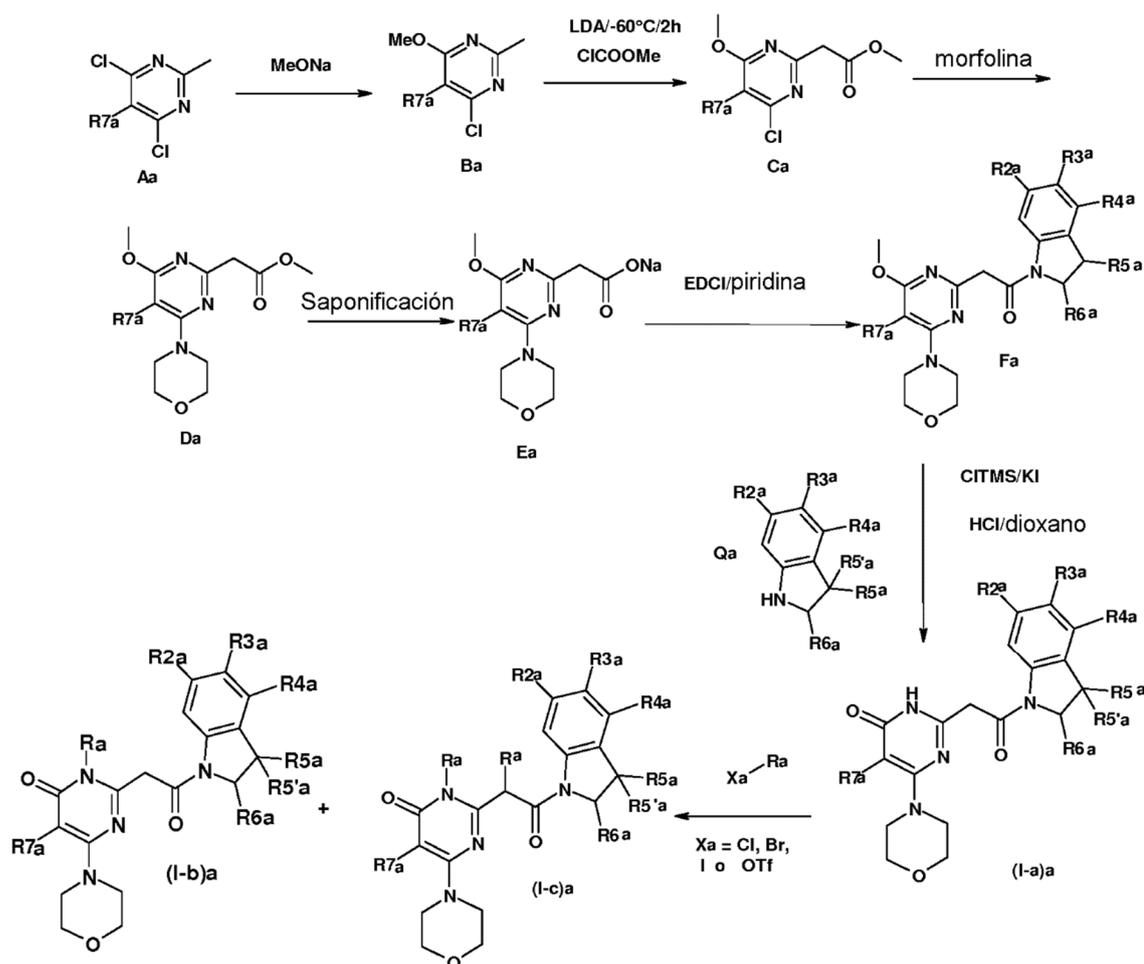
El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ia) según el esquema (1B)a es tal como se define a continuación.

45 El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ia) según el esquema (1 C)a es tal como se define a continuación.

El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ia) según el esquema (1 D)a es tal como se define a continuación.

50 El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ia) según el esquema (1 E)a es tal como se define a continuación.

Esquema general (1a)a:



en el que los sustituyentes Ra, R1 a, R2a, R3a, R4a, R5a, R5'a, R6a y R7a tienen los significados indicados anteriormente.

5

En el esquema general (1 A)a:

Los derivados metoxipirimidinas Ba, se pueden preparar a partir de los compuestos Aa por reacción con el metilato de sodio en un disolvente tal como el THF o el metanol a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, según, por ejemplo, las condiciones descritas por Ioannidis, S. *et al.* (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(5), 1669 - 1673).

10

Los compuestos Ca, se pueden obtener por tratamiento de los compuestos Ba en presencia de cloroforniato de metilo con la LDA (diisopropilamida de litio) en un disolvente tal como el THF a una temperatura comprendida entre -78°C y 25°C, según por ejemplo, las condiciones descritas por Tomioka K. *et al.* (Tetrahedron, (1988), 44(14), 4351 - 4356).

15

Los compuestos Da, se pueden obtener a partir de un compuesto Ca por reacción con la morfolina, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

20

El carboxilato Ea se puede obtener por hidrólisis del éster Da en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

Las amidas Fa se pueden obtener a partir de carboxilato Ea por condensación de una indolina Qa en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura

25

30

comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

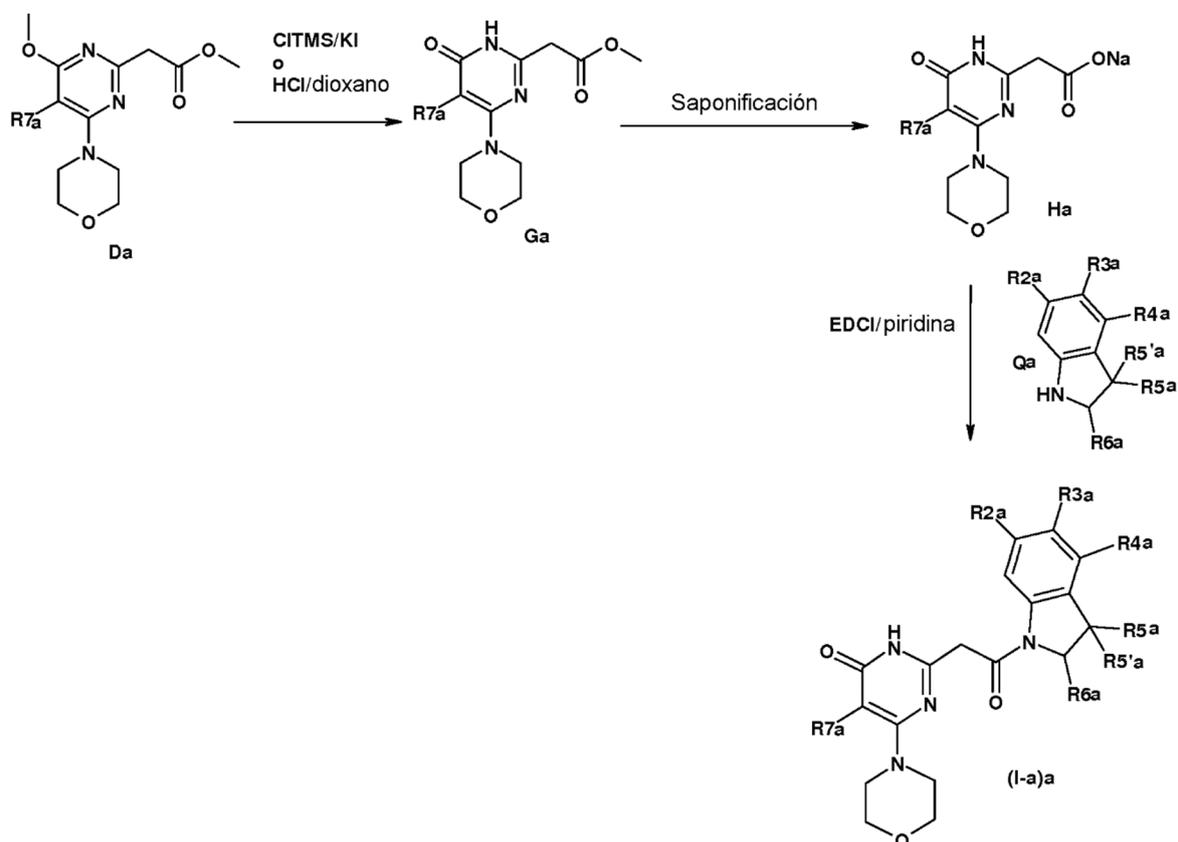
5 Las pirimidonas (I-a) se pueden obtener a partir de los compuestos Fa por reacción con el dioxano clorhídrico, a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Harnden M. R. and Coll. (J. Med. Chem. (1993), 36(10), 1343 - 1355).

10 Cuando R7a = F, las pirimidonas (I-a) se pueden también ser obtenidas a partir de los compuestos Fa, por reacción con el clorotrimetilsilano y el yoduro de potasio o el yodotrimetilsilano, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Shiao M.J. (J. Org. Chem. (1993), 58(17), 4742 - 4744).

15 Los productos (I-b) y (I-c) se pueden obtener a partir de los productos (I-a) por reacción con un compuesto Ra-Xa (Xa= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en (J. Med. Chem. (2008), 51, 5766-5779).

20 Alternativamente, los compuestos (Ia) se pueden obtener según el esquema general (1B)a.

Esquema general (1B)a:



25 en el que los sustituyentes R2a, R3a, R4a, R5a, R5'a, R6a y R7a tienen los significados indicados anteriormente.

Las pirimidonas Ga se pueden obtener a partir de los compuestos Da por reacción con el dioxano clorhídrico, a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Harnden M. R. and Coll. (J. Med. Chem. (1993), 36(10), 1343 - 1355).

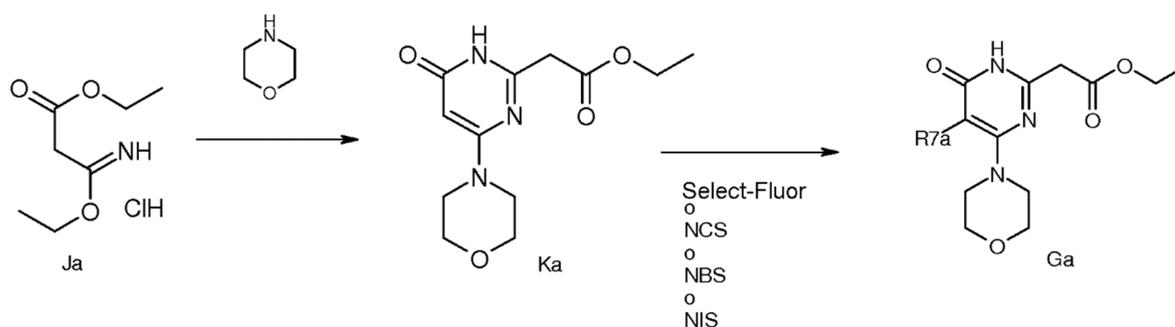
30 Cuando R7a = F, las pirimidonas Ga pueden también ser obtenidas a partir de los compuestos Da, por reacción con el clorotrimetilsilano y el yoduro de potasio o el yodotrimetilsilano, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Shiao M.J. (J. Org. Chem. (1993), 58(17), 4742 - 4744).

El carboxilato Ha se puede obtener por hidrólisis del éster Ga en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

5 Las amidas (I-a) se pueden obtener a partir de carboxilato Ha por condensación de una indolina Qa en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

15 Alternativamente, los compuestos Ga se pueden obtener según el esquema general (1 C)a.

Esquema general (1C)a



20 en el que el sustituyente R7a tiene los significados indicados anteriormente.

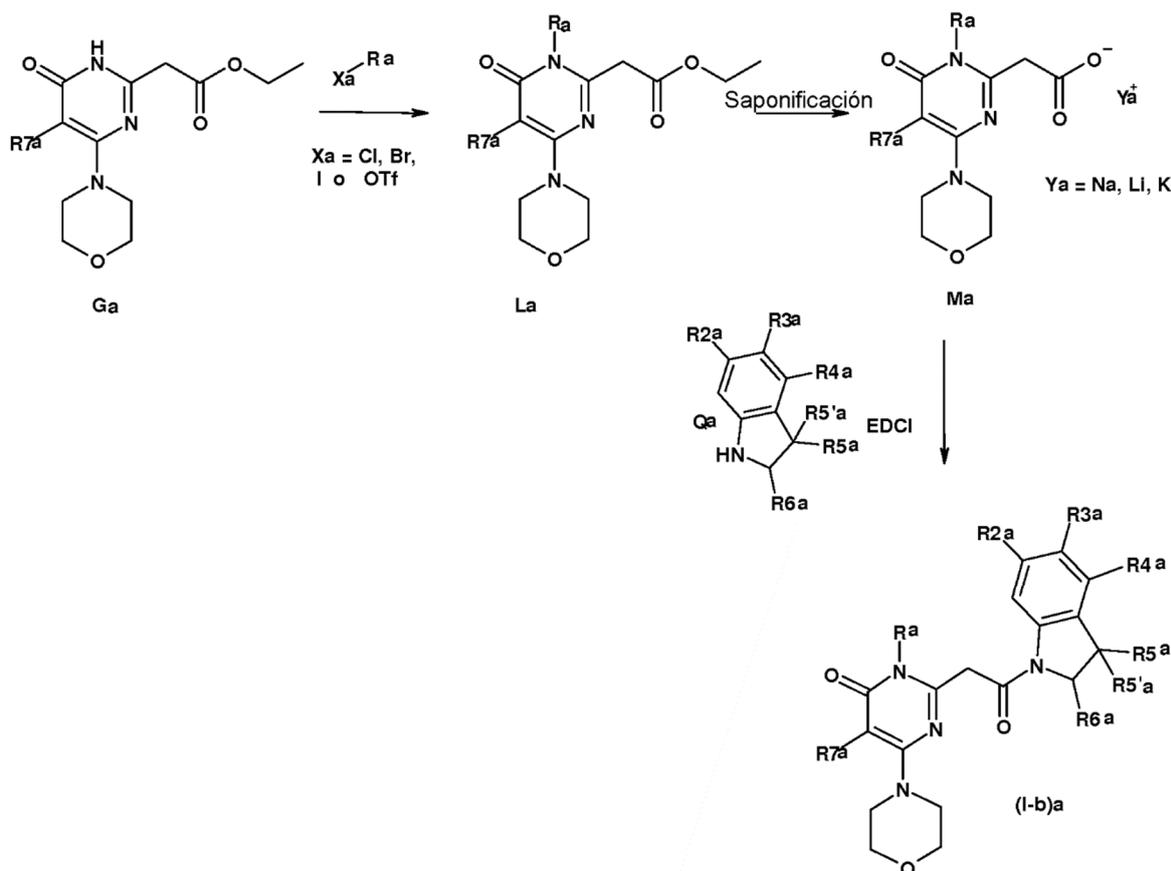
El éster Ka se puede obtener por reacción "one-pot" entre la morfolina y un exceso (por ejemplo 3 equivalentes) de imino-éster malónico Ja (o de su tautómero amino-acrilato), en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

25 Las pirimidonas Ga se pueden obtener a partir de los compuestos Ka, cuando R7a = F, con un reactivo de fluoración tal como el Selectfluor, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Banks R. E. (Journal of fluorine Chemistry (1998), 87, 1-17).

30 Cuando R7a = Cl; Br, I, las pirimidonas Ga se pueden obtener a partir de los compuestos Ka por reacción con la N-clorosuccimida, N-bromosuccimida o la N-yodosuccimida, en un disolvente tal como el cloroformo, a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Kanojia R. M. *et al.* (J. Med. Chem. (1988), 31(7), 1363 - 1368).

35 Alternativamente, los compuestos (I-a) se pueden obtener según el esquema general (1 D)a.

Esquema general (1D)a



en el que los sustituyentes Ra, R2a, R3a, R4a, R5a, R5'a, R6a y R7a tienen los significados indicados anteriormente.

5

En el esquema general (1D)a:

Los ésteres La se pueden obtener a partir del éster Ga por reacción con un compuesto Ra-Xa (Xa= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en (J. Med. Chem. (2008), 51, 5766-5779).

10

Los carboxilatos Ma se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres La, en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

15

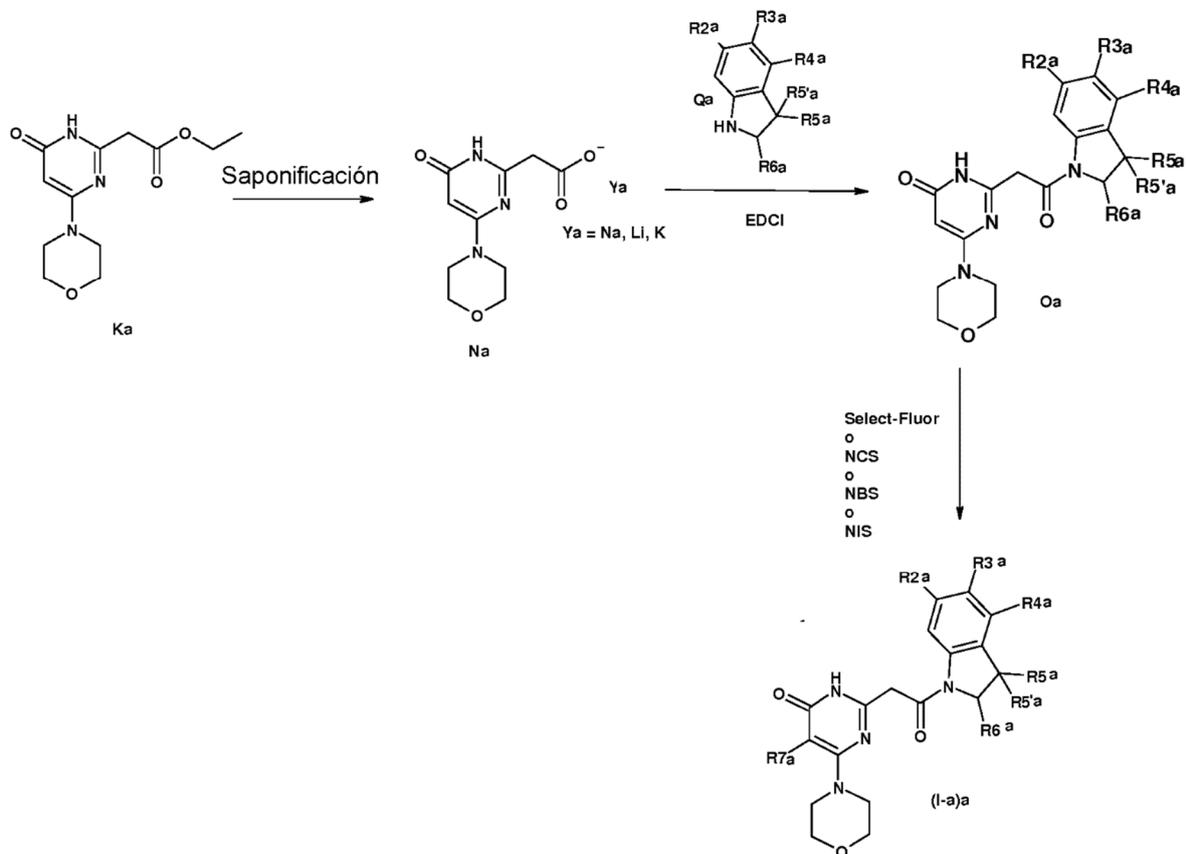
Las amidas (I-b)a se pueden obtener a partir de los carboxilatos Ma por condensación de una indolina Qa en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

20

25

Alternativamente, los compuestos (I-a)a se pueden obtener según el esquema general (1E)a.

Esquema general (1E)a.



en el que los sustituyentes R2a, R3a, R4a, R5a, R5'a, R6a y R7a tienen los significados indicados anteriormente.

- 5 Los carboxilatos Na se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres Ka, en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

Las amidas Oa se pueden obtener a partir de los carboxilatos Na por condensación de una indolina Qa en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

Las pirimidonas (I-a)a se pueden obtener a partir de los compuestos Oa, cuando R7a = F, con un reactivo de fluoración tal como el Selectfluor, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Banks R. E. (Journal of fluorine Chemistry (1998), 87, 1-17).

Cuando R7a = Cl; Br, I, las pirimidonas (I-a)a se pueden obtener a partir de los compuestos Oa por reacción con la N-clorosuccimida, la N-bromosuccimida o la N-yodosuccimida, en un disolvente tal como el cloroformo, a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Kanojia R. M. *et al.* (J. Med. Chem. (1988), 31(7), 1363 - 1368).

Las indolinas Qa, ejemplos de referencias, se pueden obtener según el esquema general (1 F)a.

- 30 Esquema general (1F)a:

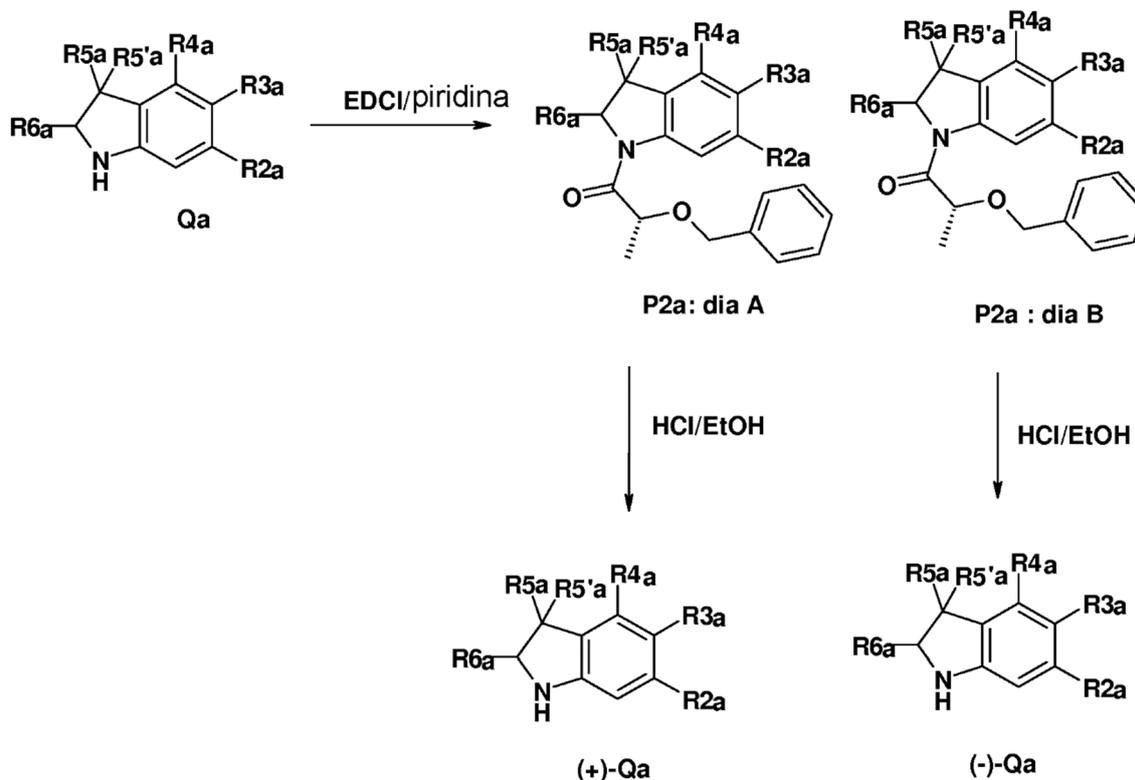


en el que los sustituyentes R2a, R3a, R4a, R5a y R6a tienen los significados indicados anteriormente.

5 Las indolinas, ejemplos de referencias, de la fórmula general Qa, cuando no son comerciales, pueden ser generalmente obtenidas a partir de los indoles correspondientes P1a por reducción en presencia de un agente reductor tal como un hidruro (el cianoborohidruro de sodio por ejemplo) dentro de un disolvente tal como el ácido acético o el ácido trifluoroacético, a una temperatura comprendida entre -5°C y 25°C , como se describe por ejemplo por Kumar, Y. (Synth. Commun., 1983, 13(6), 489-494).

10 Las indolinas enantiómicamente enriquecidas se pueden obtener por ejemplo por desdoblamiento químico de los enantiómeros con la ayuda de una cópula quiral enantiómicamente pura, tal como se describe en el Esquema General (1 G)a.

15 Esquema general (1G)a:



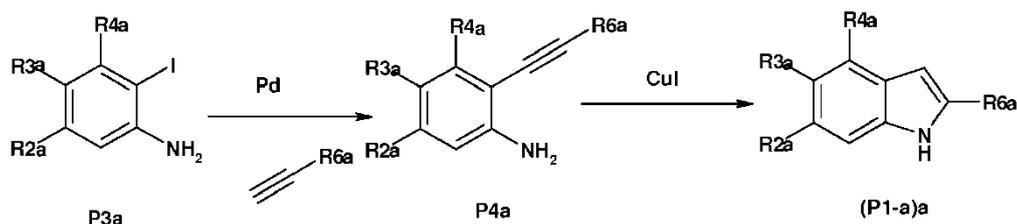
en el que los sustituyentes R2a, R3a, R4a, R5a, R5'a y R6a tienen los significados indicados anteriormente.

20 Por ejemplo, el desdoblamiento de los enantiómeros de la indolina Qa se puede realizar por separación cromatográfica de los dos diaestereoisómeros formados por acoplamiento de tipo peptídico con el ácido o-bencil-D-láctico en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU

[hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima, M. *et al.* (Tetrahedron, 2001, 57, 1551-1558). Los enantiómeros (+)-Qa y (-)-Qa se pueden obtener respectivamente a partir de los compuestos P2a: día A y P2a: día B por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico concentrado, dentro de un disolvente tal como un alcohol (el etanol por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).

Los indoles de la fórmula general (P1-a)a se pueden preparar en particular como se indica en el Esquema General (1H)a siguiente.

Esquema general (1H)a



en el que los sustituyentes R2a, R3a, R4a, y R6a tienen los significados indicados anteriormente.

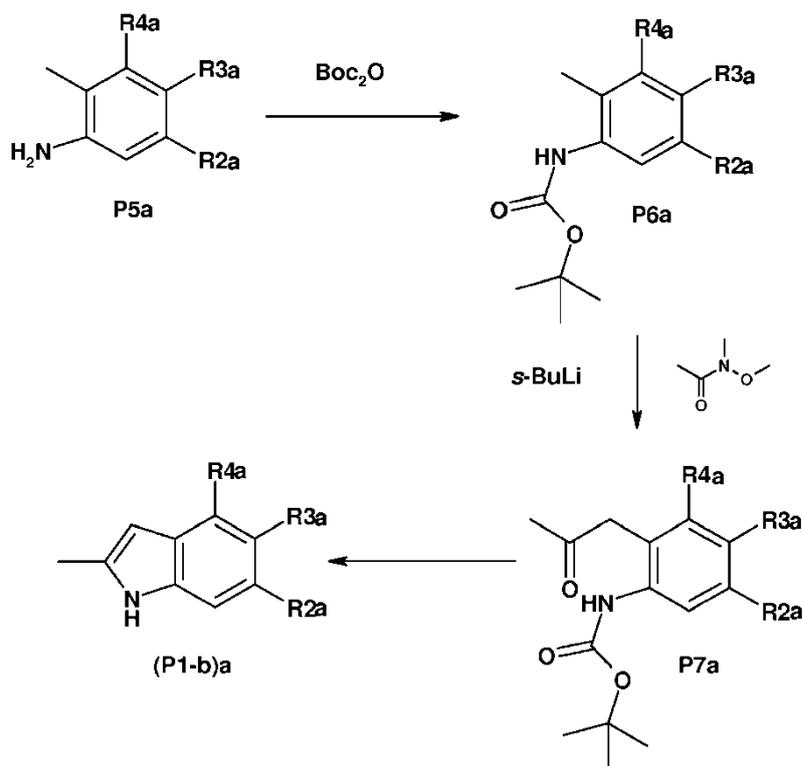
En el esquema general (1H)a:

Los derivados P4a se pueden preparar a partir de los compuestos P3a por acoplamiento de tipo Sonogashira con un alcino en presencia de un catalizador a base de paladio y de yoduro de cobre en un disolvente tal como la trietilamina a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente según, por ejemplo, las condiciones descritas por Kuyper, F. *et al.* (J. Med. Chem., 1996, 39(4), 892-903).

Los indoles (P1-a)a se pueden obtener por ciclización de los compuestos P4a en presencia de yoduro de cobre en un disolvente tal como el DMF a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente según, por ejemplo, las condiciones descritas por Kuyper, F. *et al.* (J. Med. Chem., 1996, 39(4), 892-903).

Alternativamente, los derivados de la fórmula general (P1-b)a se pueden obtener según el esquema general (1J)a siguiente, por analogía con las condiciones descritas en la patente US 2004/0224973 A1.

Esquema general (1J)a:



en el que los sustituyentes R2a, R3a y R4a tienen los significados indicados anteriormente.

5 En el esquema general (1J)a:

Los derivados P6a se pueden preparar a partir de los derivados anilinas comerciales correspondientes P5a, por reacción de acilación con el di-*tert*-butil-dicarbonato, dentro de un disolvente tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

10 Los derivados P7a se pueden preparar a partir de los derivados carbamatos P6a, por reacción en presencia de una base tal como el sec-butil-litio, después de N-metoxi-N-metil-acetamida, dentro de un disolvente tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -50°C y -10°C.

15 Los derivados (P1-b)a se pueden preparar a partir de los derivados P7a, por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido trifluoroacético, dentro de un disolvente tal como el diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.

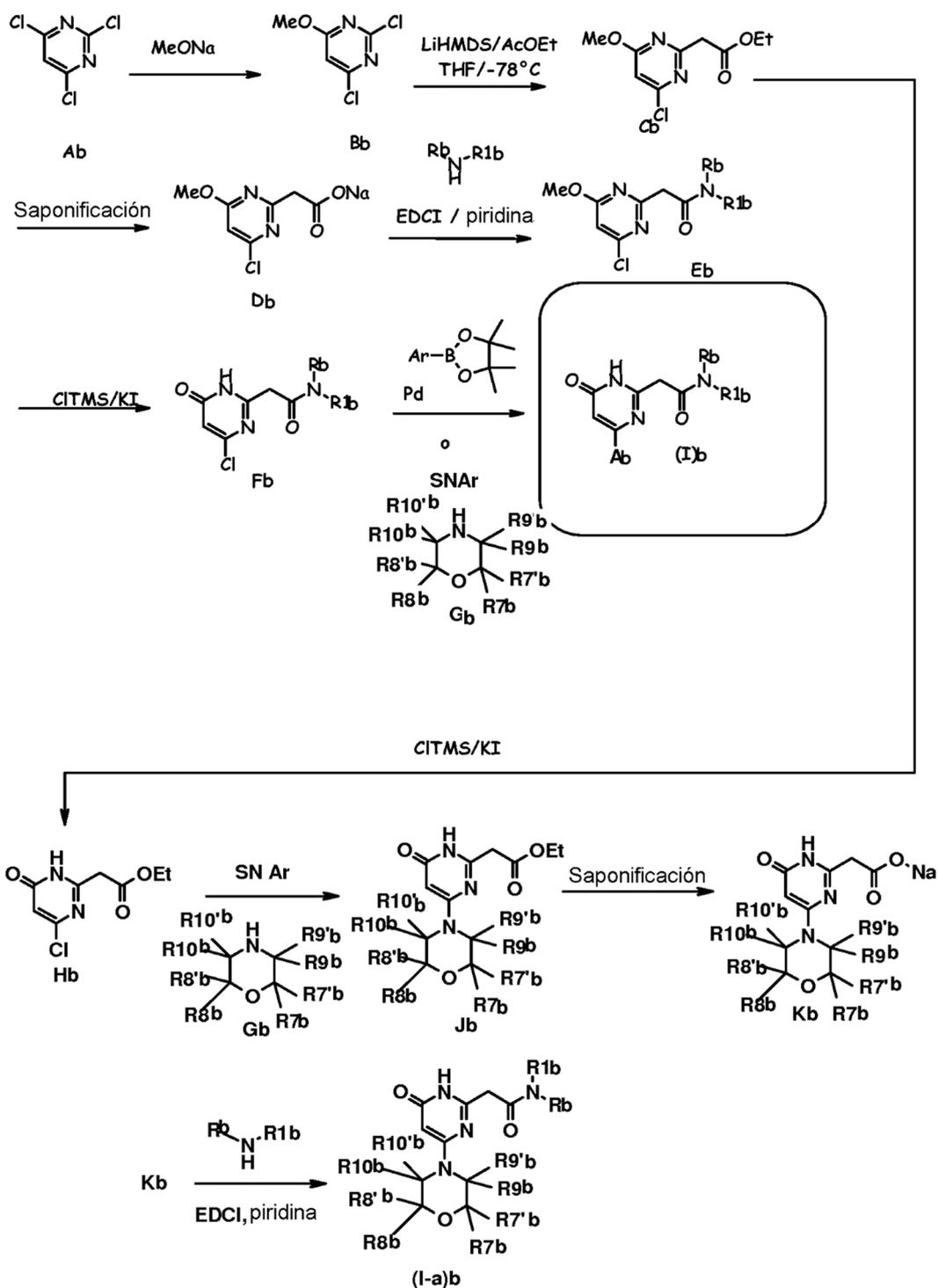
20 Entre los productos de partida de las fórmulas Aa, Ja y Qa, algunos son conocidos y se pueden obtener o bien comercialmente, o bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de productos comerciales.

Preparación de compuestos de la fórmula (Ib):

25 Los productos de la fórmula general (Ib) según la presente invención se pueden preparar en particular como se indica en los Esquemas generales (1A)b-(1C)b siguientes. Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención dan unas ilustraciones de los esquemas siguientes.

30 Los procedimientos de preparación de los productos de las fórmulas Jb a (Ib) son tales como se definen en los Esquemas generales (1A)b-(1C)b siguientes:

Esquema general (1A)b:



en el que los sustituyentes Rb, R1b, R7b, R7'b, R8b, R8'b, R9b, R9'b, R10b, R10'b tienen los significados indicados anteriormente.

5

En el esquema general (1A)b:

Los derivados metoxipirimidinas Bb se preparan a partir de los compuestos Ab por reacción con el metilato de sodio en un disolvente tal como el THF o el metanol a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, según, por ejemplo, las condiciones descritas por Ioannidis, S. *et al.* (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(5), 1669-1673).

10

Los compuestos Cb se pueden obtener por tratamiento de los compuestos Bb en presencia del acetato de etilo con la LiHMDS (litio bis(trimetilsilil)amida) en un disolvente tal como el THF a una temperatura comprendida entre -78°C y 25°C, según, por ejemplo, las condiciones descritas por Chekmarev D.S. *et al.* (Tetrahedron, (2006), 62(42), 9919-9930).

5 El carboxilato Db se puede obtener por hidrólisis del éster Cb en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

10 Las amidas Eb se pueden obtener a partir de carboxilato Db por condensación de una amina NHRbR1b en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

20 Las pirimidonas Fb se pueden obtener a partir de los compuestos Eb por reacción con el clorotrimetilsilano y el yoduro de potasio o el yodotrimetilsilano, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, las condiciones descritas por Shiao M.J. (J. Org. Chem. (1993), 58(17), 4742 - 4744).

25 Los compuestos (Ib), cuando el grupo Ab es una morfolina sustituida, se pueden obtener a partir de un compuesto Fb por reacción con una morfolina sustituida Gb, en ausencia de disolvente, o en presencia de un disolvente a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280). Cuando el grupo Ab es un heterociclo, estos compuestos (Ib) se pueden obtener a partir de un compuesto Fb por acoplamiento con un ácido borónico o un boronato en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis-trifenilfosfinapaladio y de una base tal como el carbonato de cesio en un disolvente tal como el dioxano y a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del disolvente o bajo irradiación microondas a una temperatura comprendida entre 60°C y 150°C como se describe por ejemplo por Diemer V. (European Journal of Organic Chemistry, (2006), 12, 2727-2738).

35 Las pirimidonas Hb se pueden obtener a partir de los compuestos Cb por reacción con el clorotrimetilsilano y el yoduro de potasio o el yodotrimetilsilano, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, las condiciones descritas por Shiao M.J. (J. Org. Chem. (1993), 58(17), 4742-4744).

40 Los compuestos Jb se pueden obtener a partir de un compuesto Hb por reacción con una morfolina sustituida Gb, en ausencia de disolvente, o en presencia de un disolvente a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

45 El carboxilato Kb se puede obtener por hidrólisis del éster Jb en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

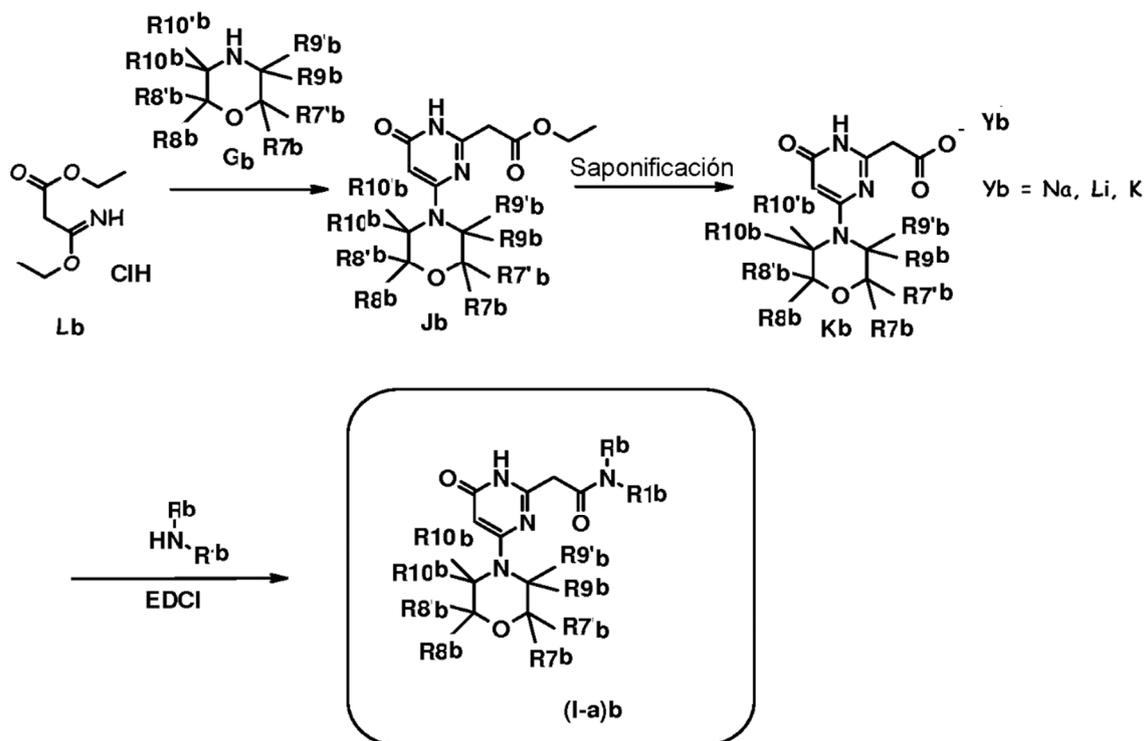
50 Las amidas (I-a)b se pueden obtener a partir de carboxilato Kb por condensación de una amina NHRbR1b en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

55 Alternativamente, los compuestos (Ib), cuando el grupo Ab es una morfolina sustituida, se pueden obtener según el esquema general (1 B)b.

60 Esquema General (1 B)b:

en el que los sustituyentes Rb, R1b, R7b, R7'b, R8b, R8'b, R9b R9'b, R10b, R10'b tienen los significados indicados anteriormente.

65 Esquema General (1 B)b:



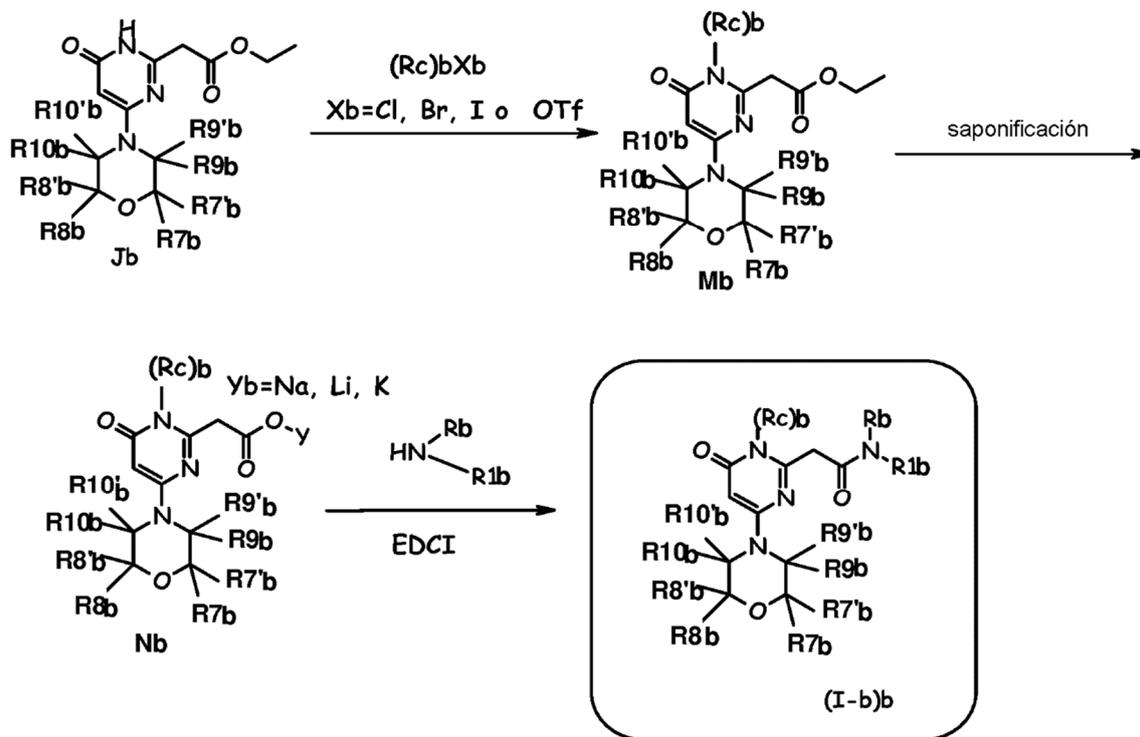
5 El éster Jb se puede obtener por reacción "one-pot" entre la morfolina sustituida Gb y un exceso (por ejemplo 3 equivalentes) de imino-éter Lb (o de su tautómero amino-acrilato), en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

10 El carboxilato Kb se puede obtener por hidrólisis del éster Jb en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

15 Las amidas (I-a)b se pueden obtener a partir de carboxilato Kb por condensación de una amina NHRbR1b en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

20 Alternativamente, Los compuestos (Ib) se pueden obtener según el esquema general (1C)b.

Esquema general (1C)b:



en el que los sustituyentes (Rc)b, Rb R1b, R7b, R7'b, R8b, R8'b, R9b, R9'b, R10b, R10'b tienen los significados indicados anteriormente.

5

En el esquema general (1 C)b:

Los ésteres Mb se pueden obtener a partir del éster Jb por reacción con un compuesto (Rc)b-Xb (Xb= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noél D. de Angelo *et al.* en (J. Med. Chem. (2008), 51, 5766-5779).

10

Los carboxilatos Nb se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres Mb, en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

15

Las amidas (I-b)b se pueden obtener a partir de los carboxilatos Nb por condensación de una amina NHbRbR1b en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

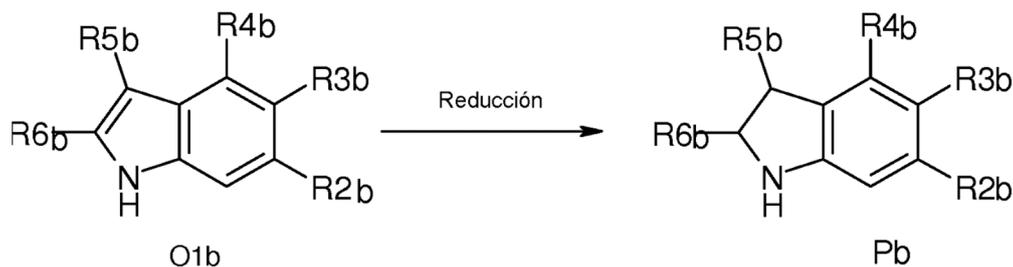
20

Entre los productos algunos son conocidos y se pueden obtener o bien comercialmente, o bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de productos comerciales.

25

Cuando Rb y R1 b forman juntos un anillo indolina de la fórmula general (Pb), estos últimos, cuando no son comerciales, pueden ser generalmente obtenidos a partir de los indoles correspondientes O1b por reducción en presencia de un agente reductor tal como un hidruro (el cianoborhidruro de sodio por ejemplo) dentro de un disolvente tal como el ácido acético o el ácido trifluoroacético, a una temperatura comprendida entre -5°C y 25°C, como se describe por ejemplo por Kumar, Y. (Synth. Commun., 1983, 13(6), 489).

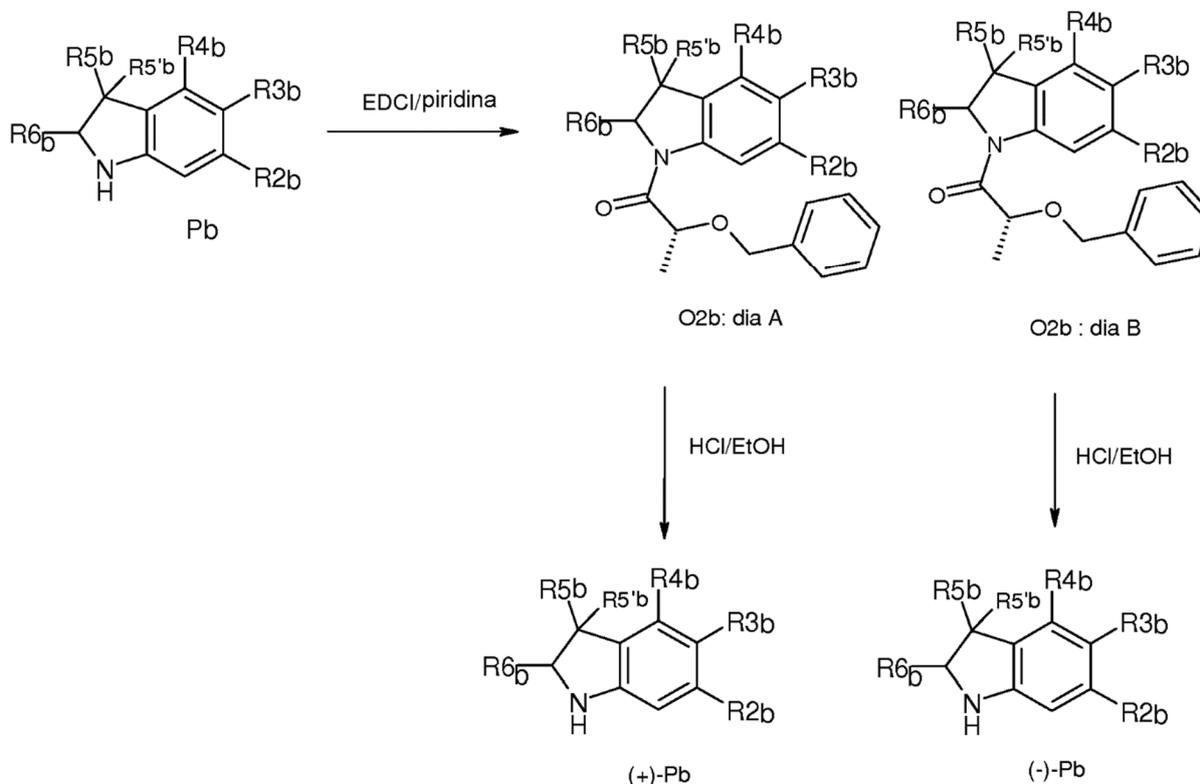
30



en el que los sustituyentes R2b, R3b, R4b, R5b y R6b tienen los significados indicados anteriormente.

- 5 Las indolinas enantioméricamente enriquecidas se pueden obtener por ejemplo por desdoblamiento químico de los enantiómeros con la ayuda de una cópula quiral enantioméricamente pura, tal como se describe en el Esquema General (1D)b. Por ejemplo, el desdoblamiento de los enantiómeros de la indolina Pb se puede realizar por separación cromatográfica de los dos diaestereoisómeros formados por acoplamiento de tipo peptídico con el ácido *o*-bencil-D-láctico en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima, M. *et al.* (Tetrahedron, 2001, 57, 1551). Los enantiómeros (+)-Pb y (-)-Pb se pueden obtener respectivamente a partir de los compuestos O2b: dia A y O2b: dia B por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico concentrado, dentro de un disolvente tal como un alcohol (el etanol por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27).

Esquema general (1D)b:

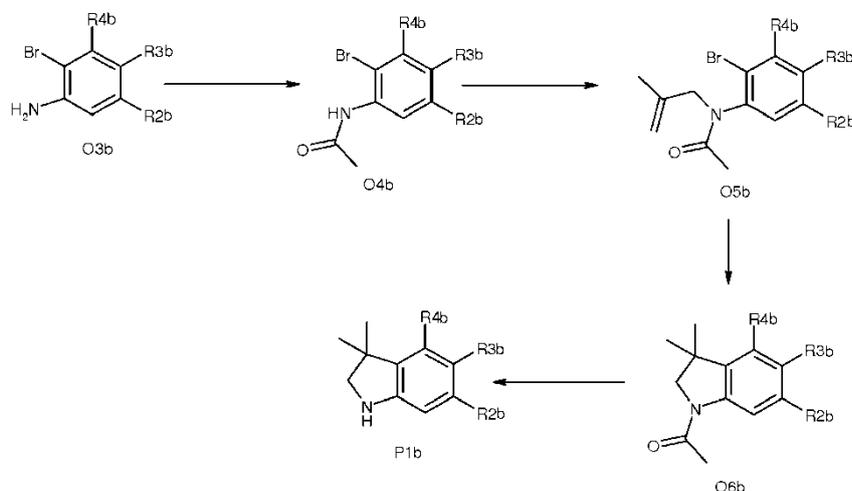


25

en el que los sustituyentes R2b, R3b, R4b, R5b, R5'b y R6b tienen los significados indicados anteriormente.

Los productos de la fórmula general (P1b) se pueden preparar en particular como se indica en el Esquema General (1E)b siguiente.

Esquema general 1Eb:



5 en el que los sustituyentes R2b, R3b y R4b tienen los significados indicados anteriormente.

En el esquema general (1E)b:

10 Los derivados O4b se pueden preparar a partir de los derivados anilinas comerciales correspondientes O3b, por reacción de acetilación con el cloruro de acetilo, en presencia de una base tal como una amina (la trietilamina preferentemente), dentro de un disolvente tal como el diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

15 Los derivados O5b se pueden preparar a partir de los derivados anilidos O4b, por reacción con el 3-bromo-2-metilpropeno, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio y de un hidruro tal como el hidruro de sodio, dentro de un disolvente tal como el tolueno a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, por analogía con las condiciones descritas por Edwards, J.P. *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 745).

20 Los derivados O6b se pueden preparar por reacción de ciclización de los derivados O5b, por ejemplo en presencia de un catalizador tal como un derivado de paladio (el diacetato de paladio preferentemente), de cloruro de tetrabutilamonio, en presencia de una base tal como la trietilamina, dentro de un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, por analogía con las condiciones descritas por Larock, R.C. *et al.* (Tetrahedron Lett., 1987, 28, 5291).

25 Los derivados P1b se pueden preparar a partir de los derivados O6b, por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico concentrado, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, según las condiciones conocidas por el experto en la técnica.

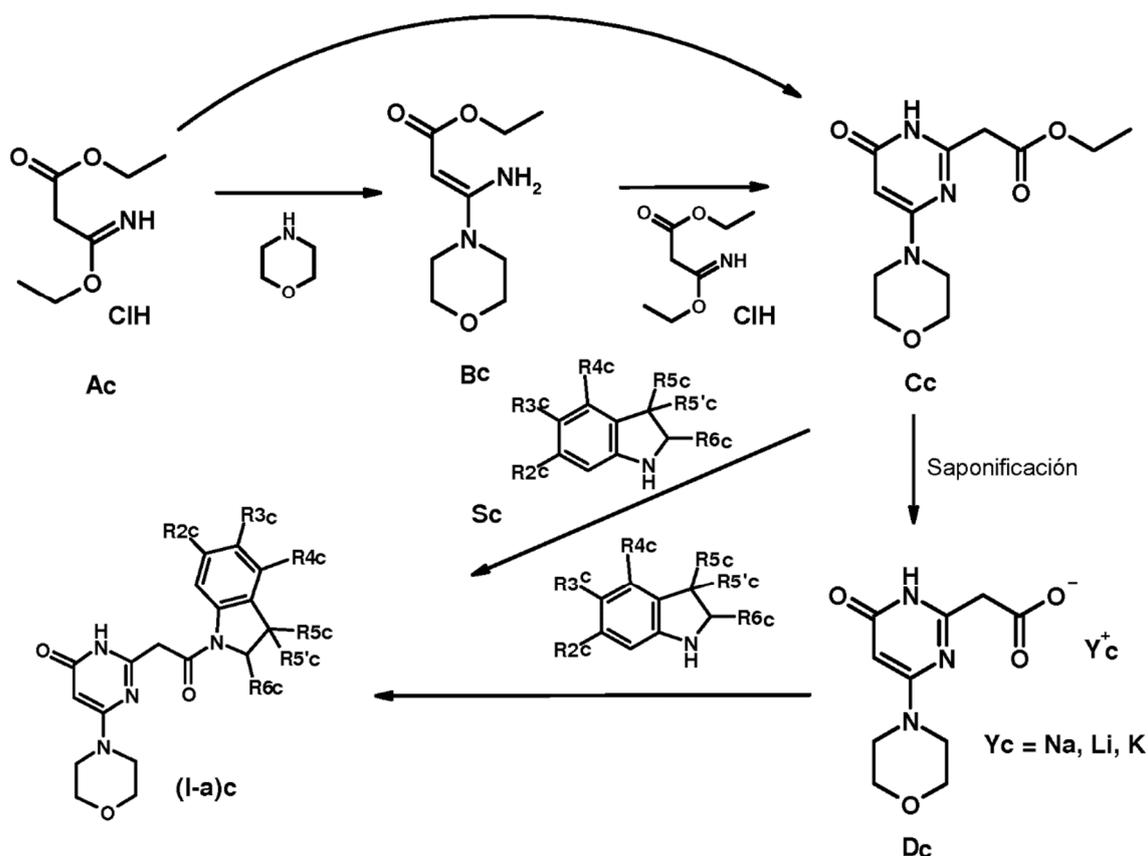
30 **Preparación de compuestos de la fórmula (Ic)**

Los productos de la fórmula general (Ic) según la presente invención se pueden preparar en particular como se indica en los Esquemas generales (1A)c-(1D)c siguientes. Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención dan unas ilustraciones de los esquemas siguientes.

35 Los procedimientos de preparación de los productos de las fórmulas Cc a (I-d)c son tales como se definen en los Esquemas generales (1A)c - (1 D)c siguientes.

40 Los procedimientos de preparación de los productos de las fórmulas Cc, Dc, Ec y Fc son tales como se definen en los Esquemas generales (1A)c - (1 D)c siguientes.

Esquema general (1A)c:



en el que los sustituyentes R2c, R3c, R4c, R5c, R5'c y R6c tienen los significados indicados anteriormente.

5 En el esquema general (1 A)c:

El ceteno aminal Bc se puede obtener a partir del imino-éter Ac o de su tautómero amino-acrilato comercial, por reacción con la morfolina en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, según el procedimiento descrito por Landwehr J. *et al.* en J. Med. Chem. 2006, 49, 4327-4332.

El éster Cc se puede obtener por reacción de ceteno aminal Bc con el imino-éter Ac, o su tautómero amino-acrilato, en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

15 Alternativamente, el éster Cc se puede obtener por reacción "one-pot" entre la morfolina y un exceso (por ejemplo 3 equivalentes) de imino-éter Ac (o de su tautómero amino-acrilato), en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

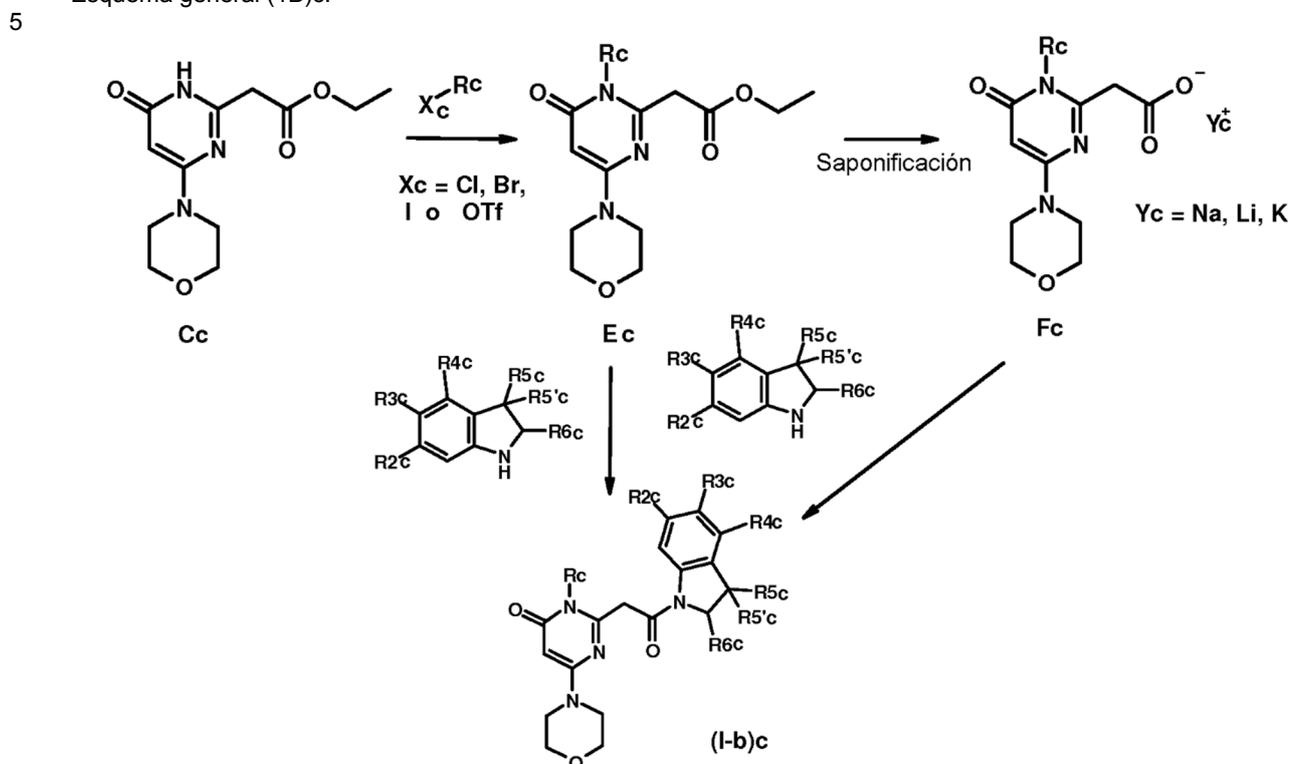
20 El carboxilato Dc se puede obtener por hidrólisis del éster Cc en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

Las amidas (I-a)c se pueden obtener a partir de carboxilato Dc por condensación de una indolina Sc en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.

Las amidas (I-a)c pueden también ser obtenidas a partir del éster Cc por reacción de una indolina Sc en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio o el terciobutilato de potasio, en un disolvente tal como el tolueno, el tetrahidrofurano o la N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C, como por ejemplo

en las condiciones descritas por Perreux L. *et al.* en *Tetrahedron* 2003 (59) 2185-2189 y por Auzeloux, P *et al.* en *J. Med. Chem.* 2000,43 (2), 190-197.

Esquema general (1B)c:



en el que los sustituyentes R_c, R_{2c}, R_{3c}, R_{4c}, R_{5c}, R_{5'c} y R_{6c} tienen los significados indicados anteriormente.

10 En el esquema general (1 B)c:

Los ésteres Ec se pueden obtener a partir del éster Cc por reacción con un compuesto R_c-X_c (X_c= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el terciobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5766-5779.

15

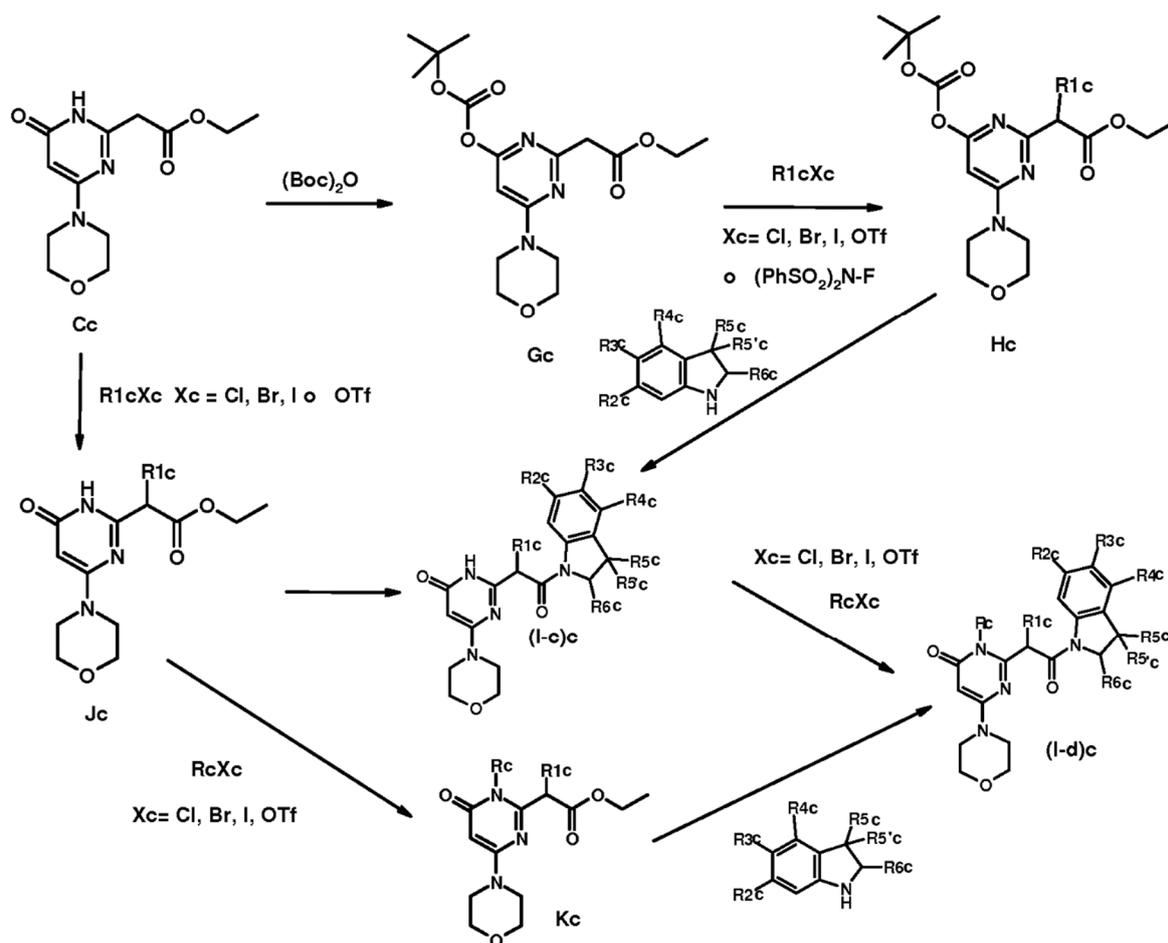
Los carboxilatos Fc se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres Ec, en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahydrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

20 Las amidas (I-b)c se pueden obtener a partir de los carboxilatos Fc por condensación de una indolina Sc en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en *Tetrahedron* 2001, 57, 1551-1558.

25

30 Las amidas (I-b)c pueden también ser obtenidas a partir de los ésteres Ec por reacción de una indolina Sc, en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio, en un disolvente tal como el tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P *et al.* en *J. Med. Chem.* 2000,43 (2), 190-197.

35 Esquema general (1C)c:



en el que los sustituyentes Rc, R1c, R2c, R3c, R4c, R5c, R5'c y R6c tienen los significados indicados anteriormente.

5 En el esquema general (1 C)c:

El éster Gc se puede obtener a partir del éster Cc por reacción con el $(\text{Boc})_2\text{O}$ (dicarbonato de tertibutilo), en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, el dioxano, el acetonitrilo o el diclorometano, en presencia de una base como por ejemplo, el hidruro de sodio, la trietilamina, la N,N-diisopropiloltilamina o la piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C , según por ejemplo el procedimiento descrito por Hioki K. *et al.* Synthesis 2006, 12, 1931-1933

10 Los productos Hc se pueden obtener a partir del éster Gc por reacción con R1c-Xc ($\text{Xc} = \text{Cl, Br, I}$ o OTf , y R2c y R3c son unos grupos alquilo), en presencia de una base tal como la sosa, el tertibutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C , según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

15 El producto Hc en el que $\text{R1c}=\text{F}$ se puede obtener por reacción del producto Gc con la N-fluorobencenosulfonimida, en presencia de una base tal como la sal de potasio del hexametil-disililazano, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -78°C y 20°C , según por ejemplo el procedimiento descrito por Christopher S. Burgey *et al.* en J. Med. Chem. 2003, 46, 461-473.

20 Los ésteres Jc en los que el grupo R1c es un radical alquilo se pueden obtener a partir del éster Cc de la misma manera que los productos Hc, en presencia de una base tal como el butil-litio, el hidruro de sodio, el tertibutilato de potasio o el carbonato de cesio en un disolvente tal como el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, el N,N-dimetilformamida o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C .

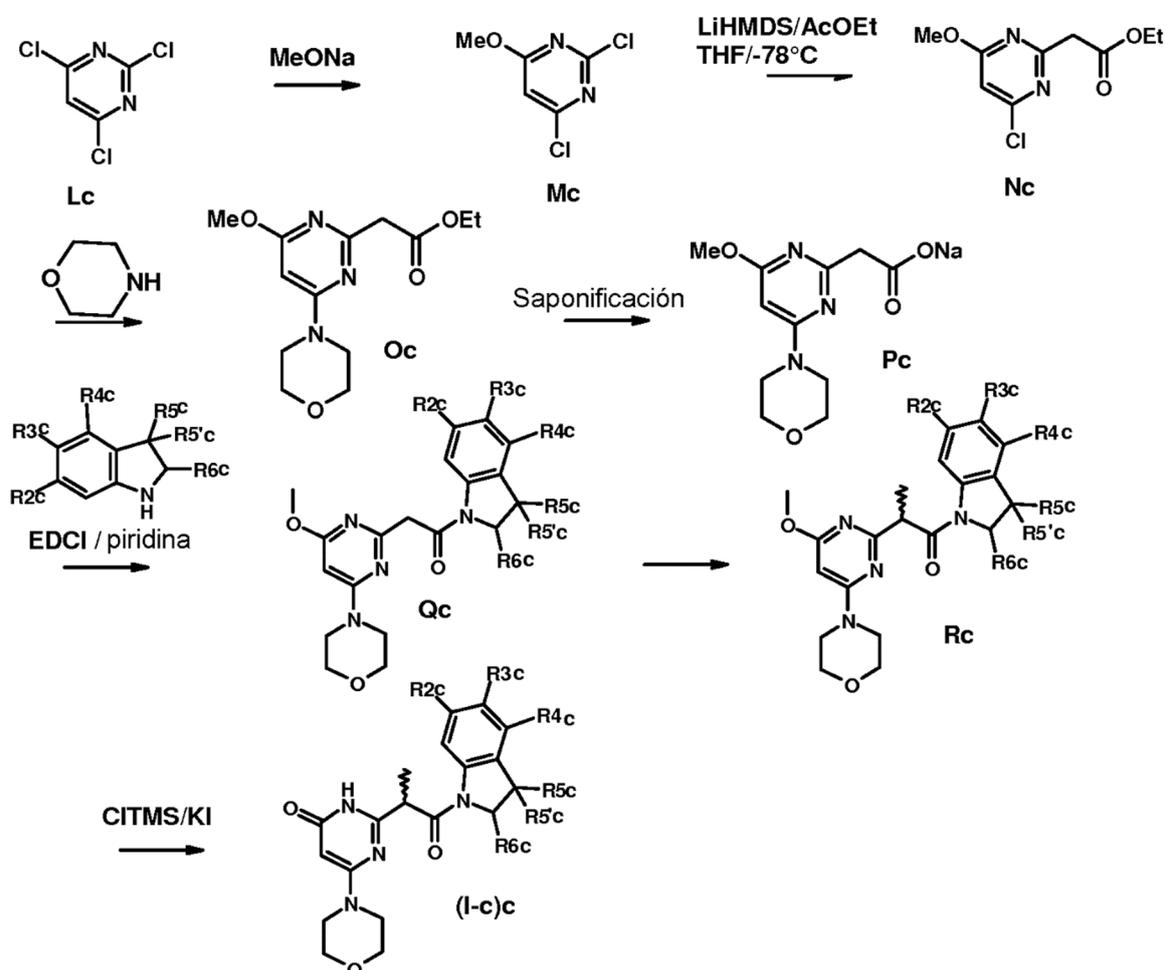
25 Las amidas (I-c)c se pueden obtener a partir de los ésteres Hc o Jc por reacción de una indolina Sc, en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio, en un disolvente tal como el tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P *et al.* en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

Las amidas (I-d)c se pueden obtener a partir de las amidas (I-c)c por reacción con un compuesto R_c-X_c (X_c= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noel D. de Angelo *et al.* en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

Alternativamente, las amidas (I-d)c se pueden obtener a partir de los ésteres K_c por reacción de una indolina S_c, en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio, en un disolvente tal como el tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P *et al.* en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

Los ésteres K_c se pueden obtener a partir de los ésteres J_c por reacción con un compuesto R_c-X_c (X_c= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

Esquema general (1D)c:



en el que los sustituyentes R_{2c}, R_{3c}, R_{4c}, R_{5c}, R_{5'c} y R_{6c} tienen los significados indicados anteriormente.

En el esquema general (1 D)c:

El derivado metoxipirimidina Mc se prepara a partir del compuesto Lc por reacción con el metilato de sodio en un disolvente tal como el THF o el metanol a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, según, por ejemplo, las condiciones descritas por Ioannidis, S. *et al.* (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(5), 1669 - 1673).

El compuesto Nc se puede obtener por tratamiento de compuesto Mc en presencia del acetato de etilo con la LiHMDS (litio bis(trimetilsilil)amida) en un disolvente tal como el THF a una temperatura comprendida entre -78°C y 25°C, según, por ejemplo, las condiciones descritas por Chekmarev D.S. *et al.* Tetrahedron, (2006), 62(42), 9919-9930.

5 El compuesto Oc se puede obtener a partir de compuesto Nc por reacción con la morfolina, en ausencia de disolvente, o en presencia de un disolvente a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

10 El carboxilato Pc se puede obtener por hidrólisis del éster Oc en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

15 La amida Qc se puede obtener a partir de carboxilato Ec por condensación de una indolina Sc en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il)4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

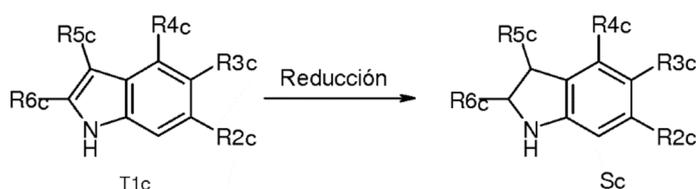
20 El compuesto Rc se puede obtener a partir de Qc utilizando una base tal como del hidruro de sodio en de tetrahidrofurano entre 0°C y 40°C.

25 Las amidas (I-c)c se pueden obtener a partir de compuesto Rc por reacción con el clorotrimetilsilano y el yoduro de potasio o el yodotrimetilsilano, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, las condiciones descritas por Shiao M.J. (J. Org. Chem. (1993), 58(17), 4742-4744).

30 Entre los productos de partida de las fórmulas Lc o Mc algunos son conocidos y se pueden obtener o bien comercialmente, o bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de productos comerciales.

35 Las indolinas de la fórmula general Sc, cuando no son comerciales, pueden ser generalmente obtenidas a partir de los indoles correspondientes T1c por reducción en presencia de un agente reductor tal como un hidruro (el cianoborhidruro de sodio por ejemplo) dentro de un disolvente tal como el ácido acético o el ácido trifluoroacético, a una temperatura comprendida entre -5°C y 25°C, como se describe por ejemplo por Kumar, Y. (Synth. Commun., 1983, 13(6), 489).

40



en el que los sustituyentes R2c, R3c, R4c, R5c y R6c tienen los significados indicados anteriormente.

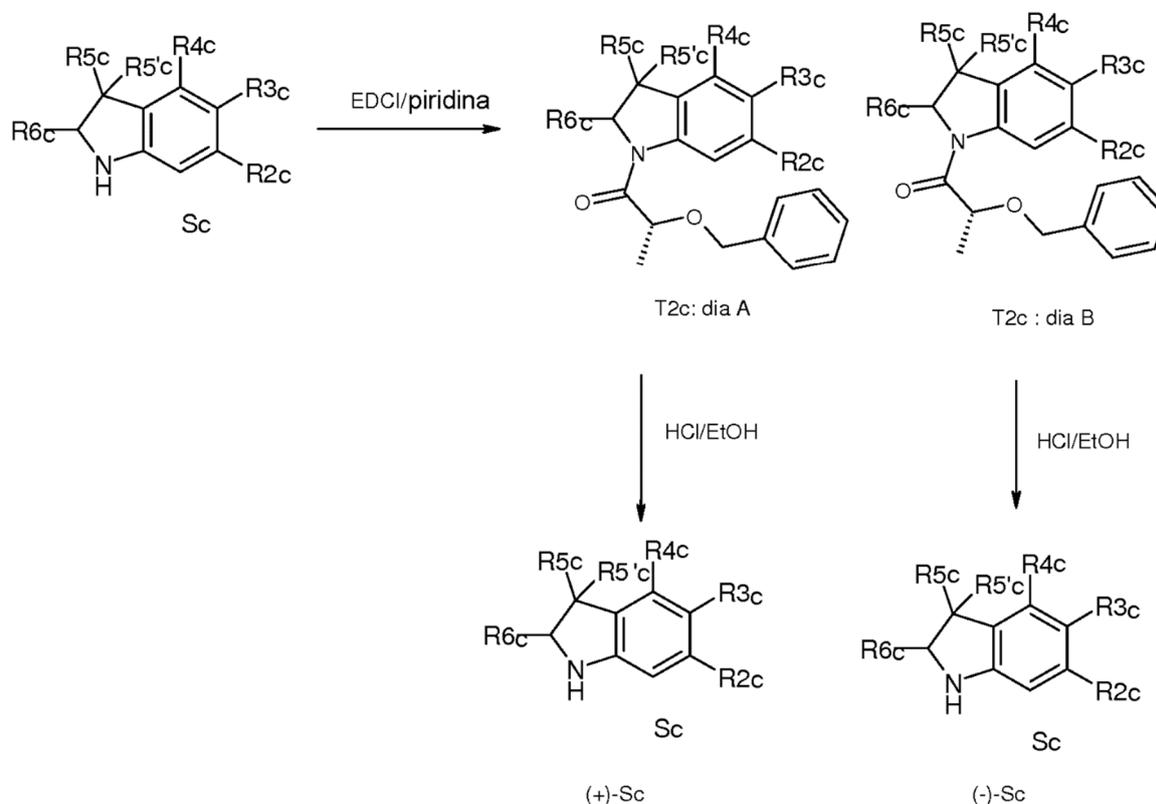
45 Las indolinas enantioméricamente enriquecidas se pueden obtener por ejemplo por desdoblamiento químico de los enantiómeros con la ayuda de una cópula quiral enantioméricamente pura, tal como se describe en el Esquema General (1E)c. Por ejemplo, el desdoblamiento de los enantiómeros de la indolina Sc se puede realizar por separación cromatográfica de los dos diaestereoisómeros formados por acoplamiento de tipo peptídico con el ácido o-bencil-D-láctico en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima, M. *et al.* (Tetrahedron, 2001, 57, 1551). Los enantiómeros (+)-Sc y (-)-Sc se pueden obtener respectivamente a partir de los compuestos T2c: dia A y T2: dia Bc por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico concentrado, dentro de un disolvente tal como un alcohol (el etanol por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27).

50

55

60

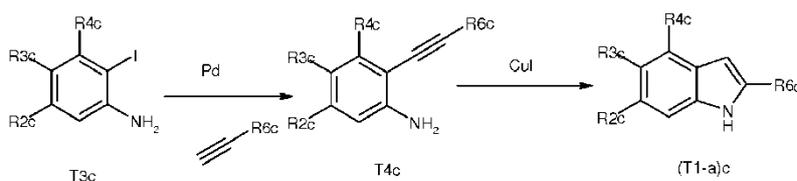
Esquema general (1E)c:



5 en el que los sustituyentes R_{2c} , R_{3c} , R_{4c} , R_{5c} , $R_{5'c}$ y R_{6c} tienen los significados indicados anteriormente.

Los productos de la fórmula general (T1-a)c se pueden preparar en particular como se indica en el Esquema General (1 F)c siguiente.

10 Esquema general (1F)c



en el que los sustituyentes R_{2c} , R_{3c} , R_{4c} y R_{6c} tienen los significados indicados anteriormente.

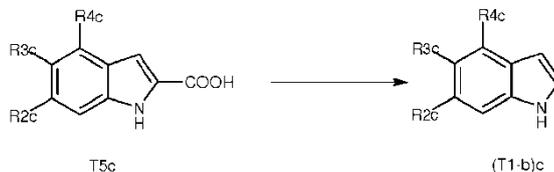
15 En el esquema general (1 F)c:

Los derivados **T4c** se pueden preparar a partir de los compuestos **T3c** por acoplamiento de tipo Sonogashira con un alcino verdadero en presencia de un catalizador a base de paladio y de yoduro de cobre en un disolvente tal como la trietilamina a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente según, por ejemplo, las condiciones descritas por Kuyper, F. *et al.* (J. Med. Chem., 1996, 39(4), 892).

25 Los indoles **(T1-a)c** se pueden obtener por ciclización de los compuestos **T4c** en presencia de yoduro de cobre en un disolvente tal como el DMF a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente según, por ejemplo, las condiciones descritas por Kuyper, F. *et al.* (J. Med. Chem., 1996, 39(4), 892).

30 Alternativamente, los derivados de la fórmula general (T1-b)c se pueden obtener según el esquema general (1 G)c siguiente, a partir de los ácidos indole-2-carboxílicos comerciales correspondientes **T5c**, por reacción de descarboxilación. Esta reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura comprendida entre 200°C y 240°C , en presencia de cobre(0) y de quinoleína según, por ejemplo, las condiciones descritas por Tapia, R.A. *et al.* (Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3407).

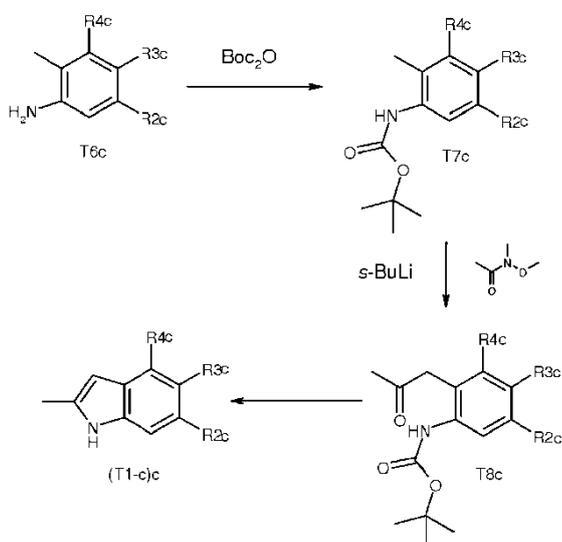
Esquema general (1G)c:



5 en el que los sustituyentes R2c, R3c y R4c tienen los significados indicados anteriormente.

Alternativamente, los derivados de la fórmula general (T1-c)c se pueden obtener según el esquema general (1 H)c siguiente, por analogía con las condiciones descritas en la patente US 2004/0224973 A1.

10 Esquema general (1H)c:



en el que los sustituyentes R2c, R3c y R4c tienen los significados indicados anteriormente.

15 En el esquema general (1H)c:

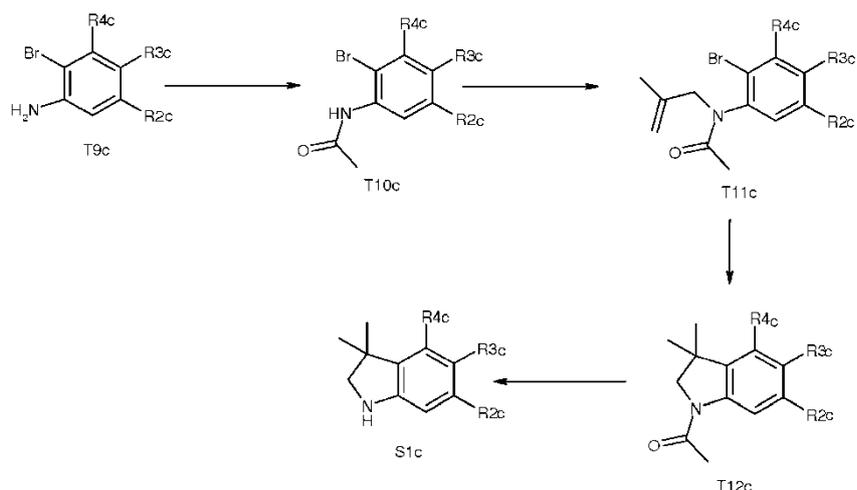
Los derivados T7c se pueden preparar a partir de los derivados anilinas comerciales correspondientes T6c, por reacción de acilación con el di-*tert*-butil-dicarbonato, dentro de un disolvente tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

Los derivados T8c se pueden preparar a partir de los derivados carbamatos T7c, por reacción en presencia de una base tal como el *sec*-butil-litio, después de N-metoxi-N-metil-acetamida, dentro de un disolvente tal como el tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -50°C y -10°C.

Los derivados (T1-c)c se pueden preparar a partir de los derivados T8c, por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido trifluoroacético, dentro de un disolvente tal como el diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 20°C.

30 Alternativamente, los derivados de la fórmula general S1c se pueden obtener según el esquema general (1I)c siguiente.

Esquema general (1I)c



en el que los sustituyentes R2c, R3c y R4c tienen los significados indicados anteriormente.

5 En el esquema general (11)c:

Los derivados T10c se pueden preparar a partir de los derivados anilinas comerciales correspondientes T9c, por reacción de acetilación con el cloruro de acetilo, en presencia de una base tal como una amina (la trietilamina preferentemente), dentro de un disolvente tal como el diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

Los derivados T11 c se pueden preparar a partir de los derivados anilidos T10c, por reacción con el 3-bromo-2-metilpropeno, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio y de un hidruro tal como el hidruro de sodio, dentro de un disolvente tal como el tolueno a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, por analogía con las condiciones descritas por Edwards, J.P. *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 745).

Los derivados T12c se pueden preparar por reacción de ciclización de los derivados T11 c, por ejemplo en presencia de un catalizador tal como un derivado de paladio (el diacetato de paladio preferentemente), de cloruro de tetrabutilamonio, en presencia de una base tal como la trietilamina, dentro de un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, por analogía con las condiciones descritas por Larock, R.C. *et al.* (Tetrahedron Lett., 1987, 28, 5291).

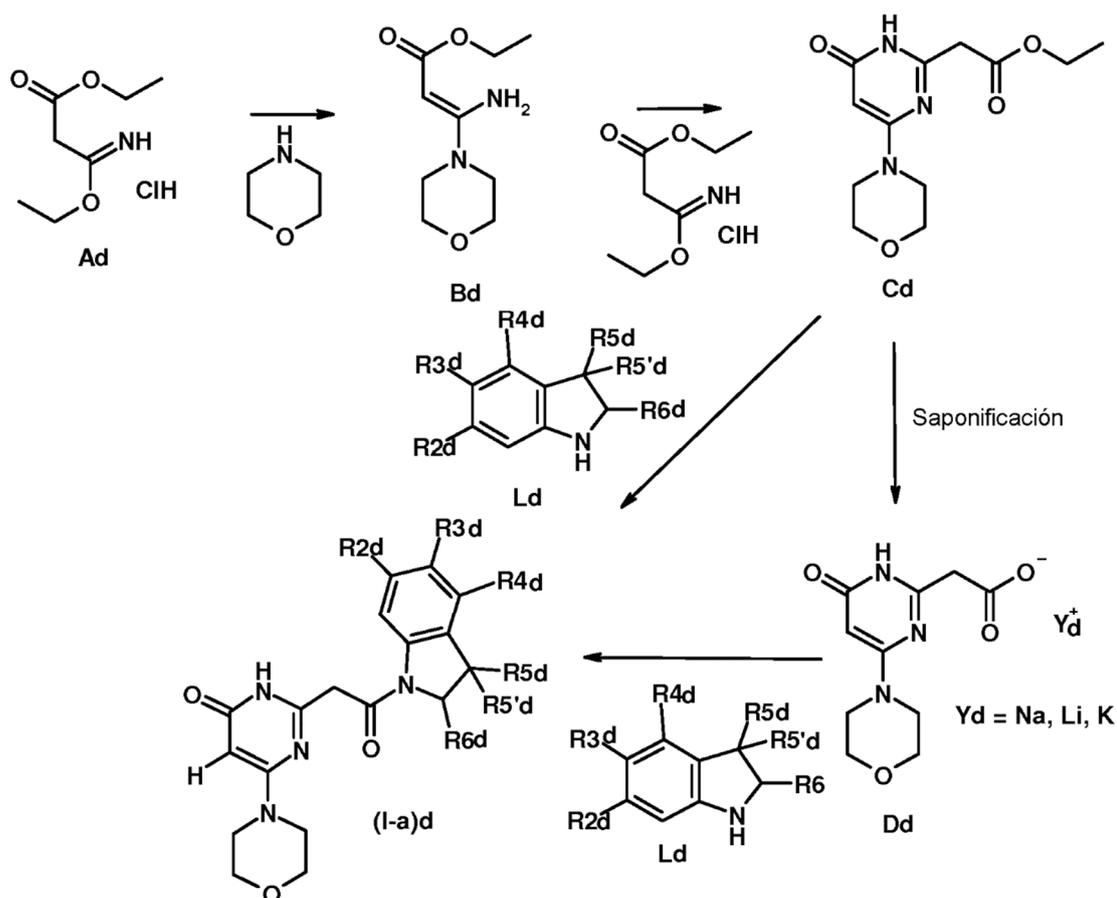
Los derivados S1c se pueden preparar a partir de los derivados T12c, por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico concentrado, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, según las condiciones conocidas por el experto en la técnica.

Preparación de compuestos de la fórmula (Id)

30 Los productos de la fórmula general (Id) según la presente invención se pueden preparar en particular como se indica en los Esquemas generales (1A)d-(1C)d siguientes. Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención dan unas ilustraciones de los esquemas siguientes.

Los procedimientos de preparación de los productos de las fórmulas Cd a (I-d)d son tales como se definen en los Esquemas generales (1 A)d, (1 B)d, (1C)d y (1 K)d siguientes.

Esquema general (1A)d:



en el que los sustituyentes R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d tienen los significados indicados anteriormente.

5 En el esquema general (1A)d:

10 El ceteno aminal Bd se puede obtener a partir del imino-éter Ad o de su tautómero amino-acrilato comercial, por reacción con la morfolina en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, según el procedimiento descrito por Landwehr J. *et al.* en J. Med. Chem. 2006, 49, 4327-4332.

15 El éster Cd se puede obtener por reacción de ceteno aminal Bd con el imino-éter Ad, o su tautómero amino-acrilato, en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

Alternativamente, el éster Cd se puede obtener por reacción "one-pot" entre la morfolina y un exceso (por ejemplo 3 equivalentes) de imino-éter Ad (o de su tautómero amino-acrilato), en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

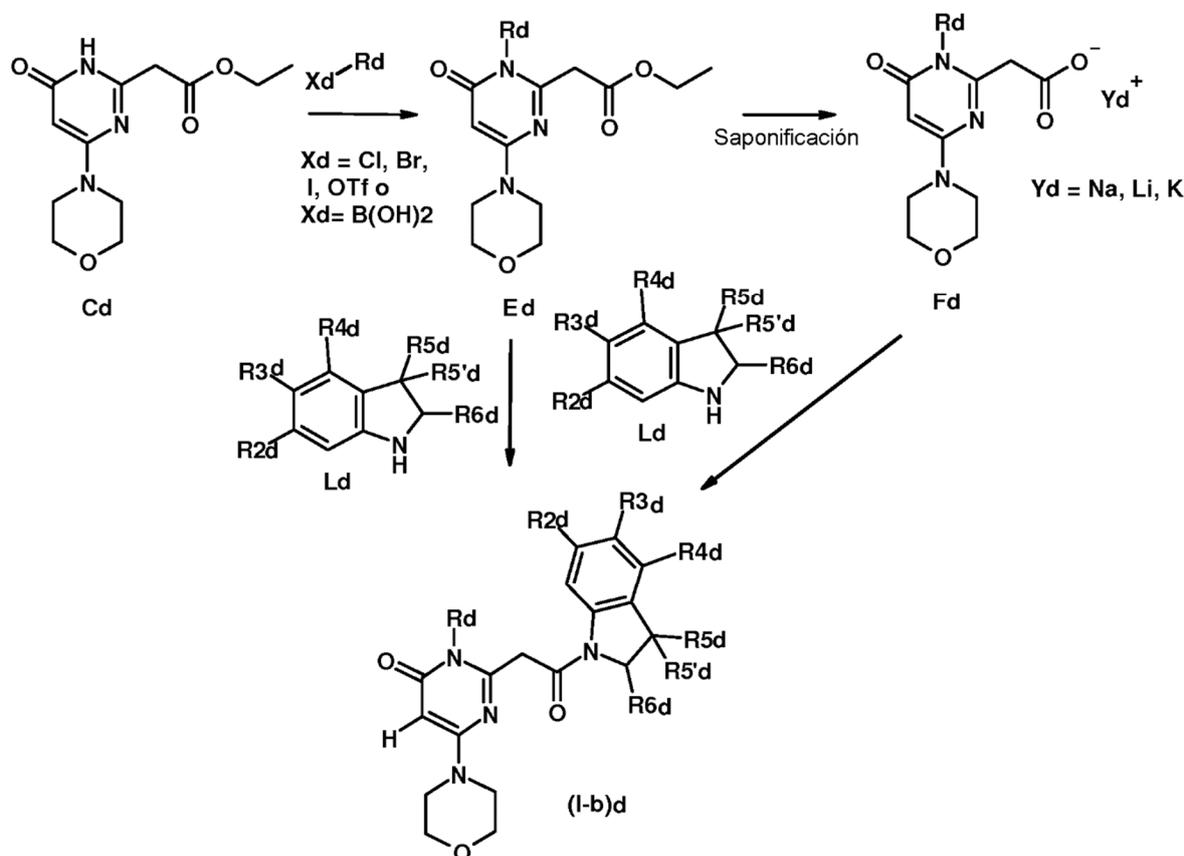
20 El carboxilato Dd se puede obtener por hidrólisis del éster Cd en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

25 Las amidas (I-a)d se pueden obtener a partir de carboxilato Dd por condensación de una indolina Ld en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en Tetrahedron 2001, 57, 1551-1558.

30 Las amidas (I-a)d pueden también ser obtenidas a partir del éster Cd por reacción de una indolina Ld en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio o el tertio-butilato de potasio, en un disolvente tal como el tolueno, el

tetrahidrofurano o la N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Perreux L. *et al.* en *Tetrahedron* 2003 (59) 2185-2189 y por Auzeloux, P *et al.* en *J. Med. Chem.* 2000,43 (2), 190-197.

5 Esquema general (1B)d:



en el que los sustituyentes Rd, R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d tienen los significados indicados anteriormente.

10 En el esquema general (1B)d:
 Los ésteres Ed se pueden obtener a partir del éster Cd por reacción con un compuesto Rd-Xd (Xd= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5766-5779.

15 Los ésteres Ed pueden también ser obtenidos a partir del éster Cd por reacción con un compuesto R5d-Xd (Xd= B(OH)₂), en presencia de una base tal como el DMAP (dimetil-piridin-4-il-amina) y NaHMDS (sal de sodio de 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazana), de una sal de cobre (II) tal como el acetato de cobre (Cu(OAc)₂) en un disolvente tal como el tolueno, el dioxano o el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente, según por ejemplo el procedimiento descrito por Takayuki Tsuritani *et al.* (*Organic Letters* 2008, 10(8), 1653-1655).

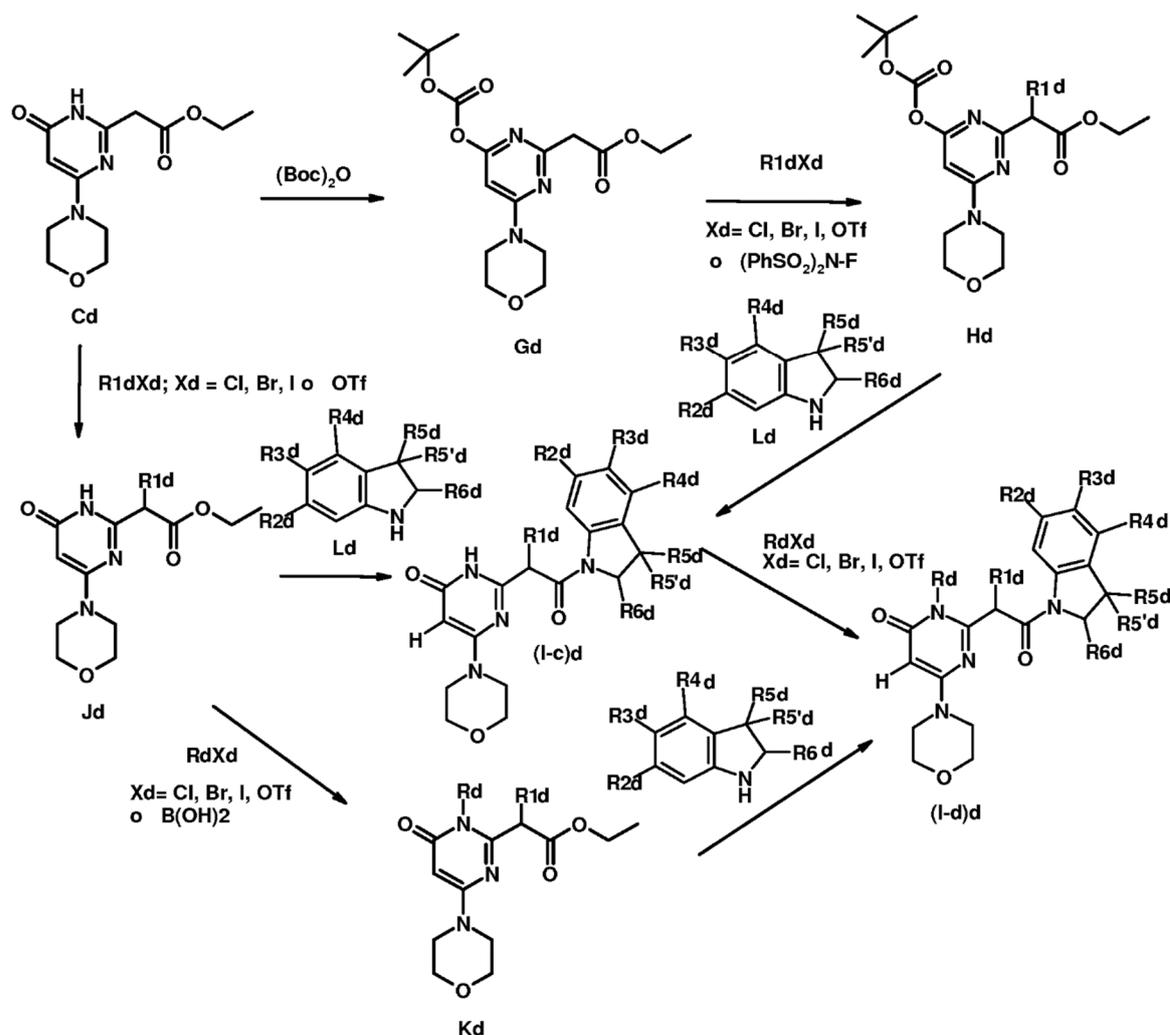
25 Los carboxilatos Fd se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres Ed, en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

30 Las amidas (I-b)d se pueden obtener a partir de los carboxilatos Fd por condensación de una indolina Ld en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una

temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en *Tetrahedron* 2001, 57, 1551-1558.

Las amidas (I-b)d pueden también ser obtenidas a partir de los ésteres Ed por reacción de una indolina Ld, en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio, en un disolvente tal como el tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P *et al.* en *J. Med. Chem.* 2000,43 (2), 190-197.

Esquema general (1C)d:



en el que los sustituyentes Rd, R1d, R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d tienen los significados indicados anteriormente.

En el esquema general (1C)d:

El éster Gd se puede obtener a partir del éster Cd por reacción con el $(\text{Boc})_2\text{O}$ (dicarbonato de tertibutilo), en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, el dioxano, el acetonitrilo o el diclorometano, en presencia de una base como por ejemplo, el hidruro de sodio, la trietilamina, la N,N-diisopropiltilamina o la piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Hioki K. *et al.* *Synthesis* 2006, 12, 1931-1933

Los productos Hd se pueden obtener a partir del éster Gd por reacción con R1d-X_d ($\text{X}_d = \text{Cl, Br, I}$ o OTf , y R1d es un grupo alquilo), en presencia de una base tal como la sosa, el tertibutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5766-5779.

El producto Hd en el que R1d = F se puede obtener por reacción del producto Gd con la N-fluorobencenosulfonimida, en presencia de una base tal como la sal de potasio de hexametil-disililazano, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -78°C y 20°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Christopher S. Burgey *et al.* en J. Med. Chem. 2003, 46, 461-473.

Los ésteres Jd en el que el grupo R1d es un radical alquilo se puede obtener a partir del éster Cd de la misma manera que los productos Hd, en presencia de una base tal como el butil-litio, el hidruro de sodio, el terciobutilato de potasio o el carbonato de cesio en un disolvente tal como el metanol, el etanol, el tetrahidrofurano, el N,N-dimetilformamida o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C.

Las amidas (I-c)d se pueden obtener a partir de los ésteres Hd o Jd por reacción de una indolina Ld, en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio, en un disolvente tal como el tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P *et al.* en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

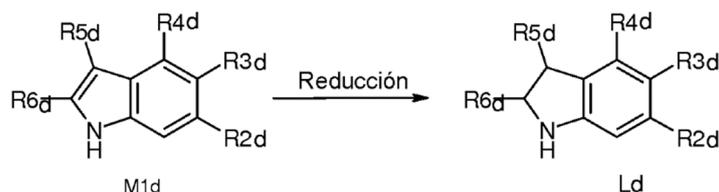
Las amidas (I-d)d se pueden obtener a partir de las amidas (I-c)d por reacción con un compuesto Rd-Xd (Xd= Cl, Br, I o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el terciobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noel D. de Angelo *et al.* en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

Alternativamente, las amidas (I-d)d se pueden obtener a partir de los ésteres Kd por reacción de una indolina Ld, en presencia de un agente tal como el trimetilaluminio, en un disolvente tal como el tolueno, a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, como por ejemplo en las condiciones descritas por Auzeloux, P *et al.* en J. Med. Chem. 2000,43 (2), 190-197.

Los ésteres Kd se pueden obtener a partir de los ésteres Jd por reacción con un compuesto Rd-Xd (Xd= Cl, Br, I, triflato o boronato B(OH)₂), en presencia de una base tal como la sosa, el terciobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779.

Entre los productos de partida de las fórmulas Ad o Bd algunos son conocidos y se pueden obtener o bien comercialmente, o bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de productos comerciales.

Las indolinas de la fórmula general (Ld), cuando no son comerciales, pueden ser generalmente obtenidas a partir de los indoles correspondientes M1d por reducción en presencia de un agente reductor tal como un hidruro (el cianoborhidruro de sodio por ejemplo) dentro de un disolvente tal como el ácido acético o el ácido trifluoroacético, a una temperatura comprendida entre -5°C y 25°C, como se describe por ejemplo por Kumar, Y. (Synth. Commun., 1983, 13(6), 489).



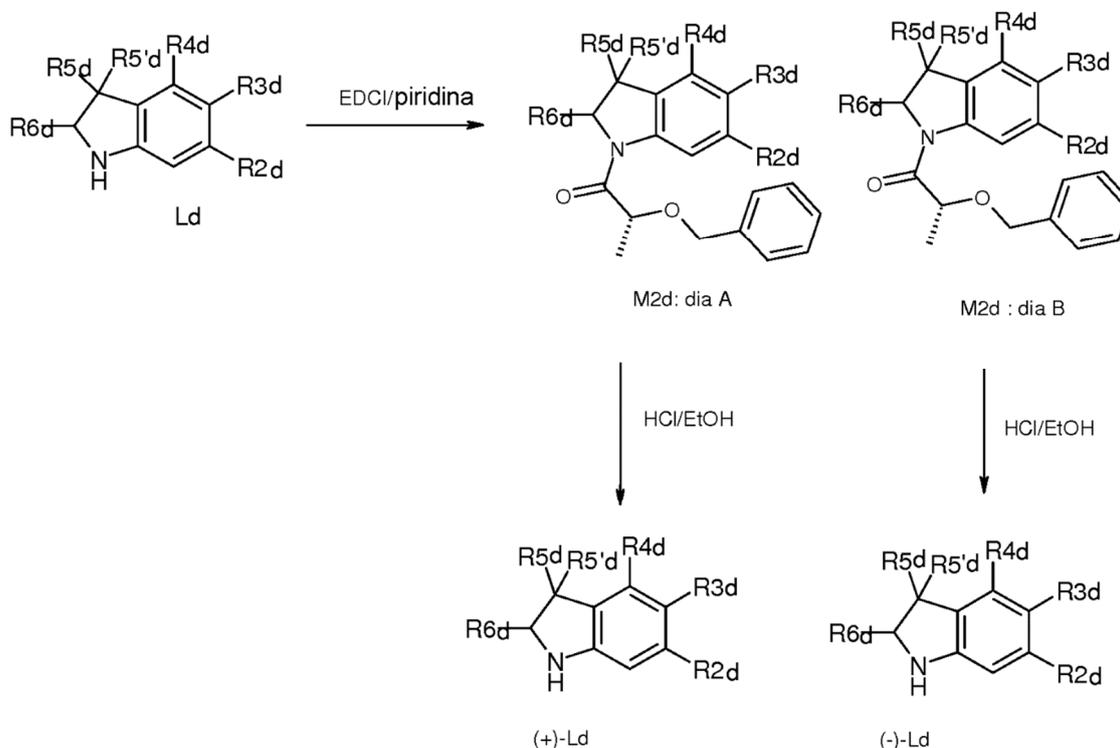
en el que los sustituyentes R2d, R3d, R4d, R5d, y R6d tienen los significados indicados anteriormente.

Las indolinas enantioméricamente enriquecidas se pueden obtener por ejemplo por desdoblamiento químico de los enantiómeros con la ayuda de una cópula quiral enantioméricamente pura, tal como se describe en el Esquema General (1D)d. Por ejemplo, el desdoblamiento de los enantiómeros de la indolina Ld se puede realizar por separación cromatográfica de los dos diaestereoisómeros formados por acoplamiento de tipo peptídico con el ácido *o*-bencil-D-láctico en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima, M. *et al.* (Tetrahedron, 2001, 57, 1551). Los enantiómeros (+)-Ld y (-)-Ld se pueden obtener respectivamente a partir de los compuestos M2d: dia A y M2d: dia B por reacción en presencia de un ácido tal como el ácido clorhídrico concentrado, dentro de un disolvente tal como un alcohol (el etanol por

ejemplo), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27).

Esquema general (1D)d:

5

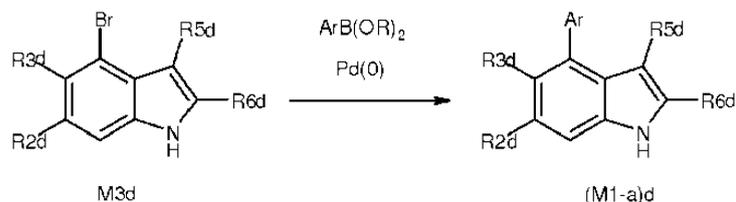


en el que los sustituyentes R_{2d} , R_{3d} , R_{4d} , R_{5d} , $R_{5'd}$ y R_{6d} tienen los significados indicados anteriormente.

10 Los productos de la fórmula general (M1-a)d se pueden preparar en particular como se indica en el Esquema General (1E)d siguiente, a partir de los compuestos **M3d** por acoplamiento de tipo Suzuki con un ácido arilborónico o un arilboronato en presencia de un catalizador a base de paladio (el diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II) por ejemplo), de una base tal como el carbonato de potasio en un disolvente tal como una mezcla de dioxano y de agua a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente, o alternativamente con un ácido arilborónico o un arilboronato en presencia de un catalizador tal como el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), de cloruro de cobre(I), de una base tal como el carbonato de cesio en un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente (eventualmente bajo irradiación por microondas), según por ejemplo las condiciones descritas en la patente US 2007/0072897 A1.

20

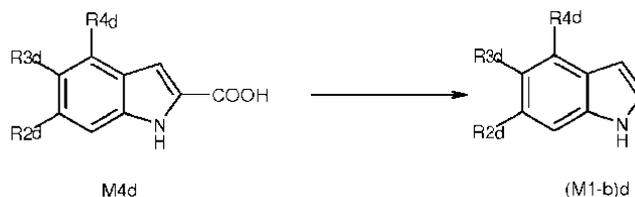
Esquema general (1E)d:



25 en el que los sustituyentes R_{2d} , R_{3d} , R_{5d} y R_{6d} tienen los significados indicados anteriormente.

30 Alternativamente, los derivados de la fórmula general (M1-b)d se pueden obtener según el esquema general (1F)d siguiente, a partir de los ácidos indol-2-carboxílicos comerciales correspondientes **M4d**, por reacción de descarboxilación. Esta reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura comprendida entre 200°C y 240°C, en presencia de cobre(0) y de quinoleína según, por ejemplo, las condiciones descritas por Tapia, R.A. *et al.* (Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 3407).

Esquema general (1F)d:

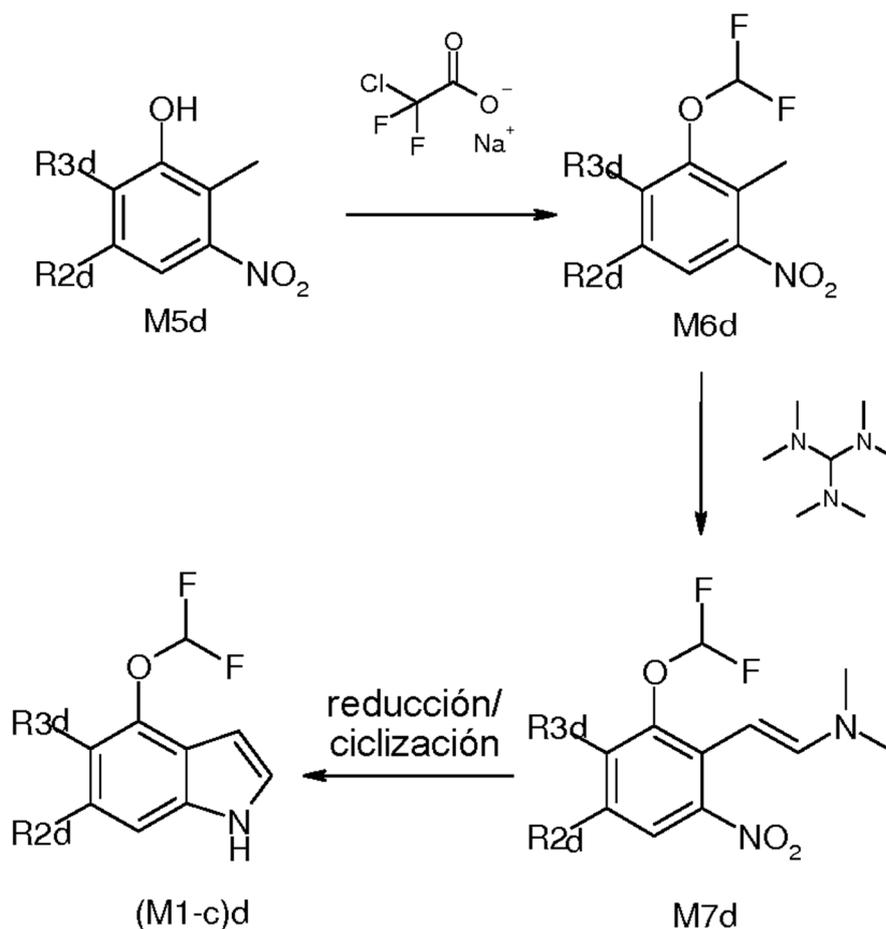


5 en el que los sustituyentes R2d, R3d y R4d tienen los significados indicados anteriormente.

Alternativamente, los derivados de la fórmula general (M1-c)d se pueden obtener según el esquema general (1G)d siguiente, por analogía con las condiciones descritas por Katayama, M. *et al.* (Biosci. Biotechnol. Biochem., 2008, 72(8), 2025).

10

Esquema general (1G)d:



15 en el que los sustituyentes R2d y R3d tienen los significados indicados anteriormente.

En el esquema general (1G)d:

20 Los derivados M6d se pueden preparar a partir de los derivados comerciales correspondientes M5d, por reacción con el clorodifluoroacetato de sodio, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio, dentro de un disolvente tal como una mezcla de N,N-dimetilformamida y de agua a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, por analogía con las condiciones descritas en la patente WO2009/92590.

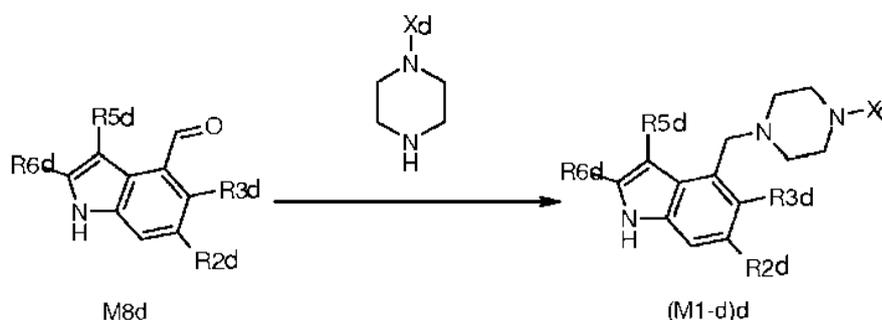
25 Los derivados M7d se pueden preparar a partir de los derivados M6d, por reacción con el tris(dimetilamino) metano, dentro de un disolvente tal como el N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la

temperatura de ebullición del disolvente, por analogía con las condiciones descritas por Hume, W.E. *et al.* (Tetrahedron, 2002, 58, 3605).

5 Los derivados (M1-c)d se pueden preparar a partir de los derivados M7d, por reducción y ciclización en presencia de hidrato de hidrazina, de un catalizador tal como el níquel de Raney, dentro de un disolvente tal como una mezcla de metanol y de tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, por analogía con las condiciones descritas por Hume, W.E. *et al.* (Tetrahedron, 2002, 58, 3605).

10 Alternativamente, los derivados de la fórmula general (M1-d)d en las que Xd representa un grupo SO₂Alk o Alk se pueden obtener según el esquema general (1H)d siguiente, a partir de los aldehídos comerciales correspondientes M8d, por reacción de aminación reductora en presencia de las piperazinas comerciales correspondientes y de un agente reductor tal como el triacetoxiborhidruro de sodio, dentro de un disolvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente, según por ejemplo las condiciones descritas en la patente WO2007/113249 A2.

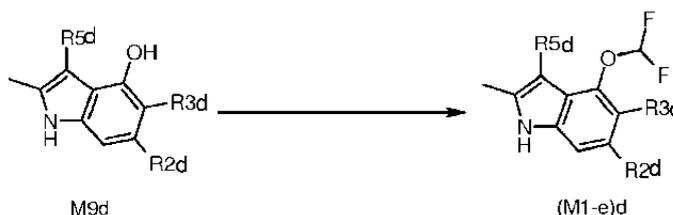
15 Esquema general (1H)d:



20 en el que los sustituyentes R2d, R3d, R5d y R6d tienen los significados indicados anteriormente.

25 Alternativamente, los derivados de la fórmula general (M1-e)d se pueden obtener según el esquema general (1I)d siguiente, a partir de los derivados 4-hidroxi-2-metil-indoles comerciales correspondientes M9d, por reacción con fréon-22, en presencia de un agente de transferencia de fase tal como el bromuro de tetrabutilamonio y de una base tal como la sosa, dentro de un disolvente tal como el diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, según por ejemplo las condiciones descritas en la patente WO2006/019831.

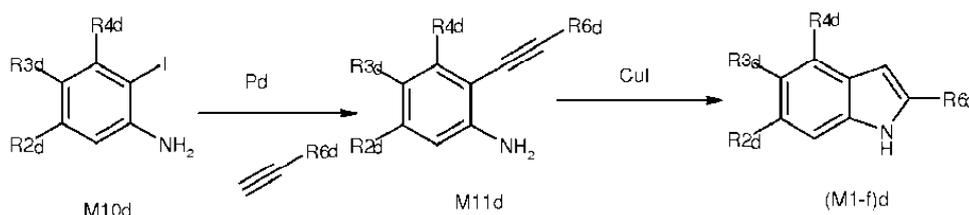
Esquema general (1I)d:



30 en el que los sustituyentes R2d, R3d y R5d tienen los significados indicados anteriormente.

35 Los productos de la fórmula general (M1-f)d se pueden preparar en particular como se indica en el Esquema General (1J)d siguiente.

Esquema general (1J):



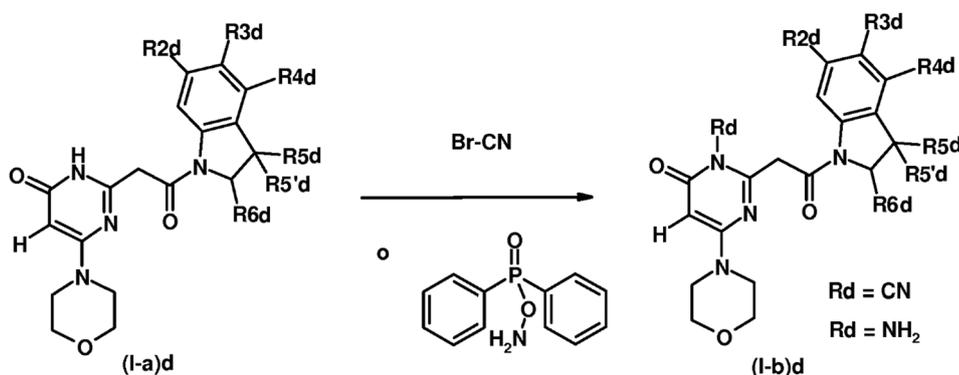
40 en el que los sustituyentes R2d, R3d, R4d y R6d tienen los significados indicados anteriormente.

En el esquema general (1J)d:

Los derivados M11d se pueden preparar a partir de los compuestos M10d por acoplamiento de tipo Sonogashira con un alcino verdadero en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y de yoduro de cobre en un disolvente tal como la trietilamina y opcionalmente en presencia de un co-disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente según, por ejemplo, las condiciones descritas por Kuyper, F. *et al.* (J. Med. Chem., 1996, 39(4), 892).

Los indoles (M1-f)d se pueden obtener por ciclización de los compuestos M11d en presencia de yoduro de cobre en un disolvente tal como el DMF a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente según, por ejemplo, las condiciones descritas por Kuyper, F. *et al.* (J. Med. Chem., 1996, 39(4), 892).

Esquema general (1K)d:



en el que los sustituyentes Rd, R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d tienen los significados indicados anteriormente.

En el esquema general (1K)d:

Las amidas (I-b)d se pueden obtener a partir de las amidas (I-a)d por reacción con el bromuro de cianógeno (Br-CN) en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, inspirándose del procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779 y sustituyendo los agentes alquilantes por bromuro de cianógeno.

Las amidas (I-b)d pueden también ser obtenidas a partir de las amidas (I-a)d por reacción con o-difenilfosfinilhidroxilamina en presencia de una base tal como el carbonato de cesio, en un disolvente tal como la dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, según por ejemplo el procedimiento descrito por S. Hanessian *et al.* en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1972-1976

Preparación de compuestos de la fórmula (Ie)

Los productos de la fórmula general (Ie) según la presente invención se pueden preparar en particular como se indica en los Esquemas generales (IA)e, (IB)e y (IC)e siguientes. Las preparaciones de los ejemplos de la presente invención dan unas ilustraciones de los esquemas siguientes.

Los procedimientos de preparación de los productos de las fórmulas Be a (Ie) son tales como se definen en los Esquemas generales (IA)e, (IB)e y (IC)e siguientes.

Los Esquemas (1A)e, (1B)e y (1C)e siguiente son ilustrativos de los métodos utilizados para la preparación de los productos de la fórmula (Ie). Los productos de la fórmula (Ie) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse así, en particular, según los procedimientos descritos en el esquema (1A)e, (1B)e y (1C)e.

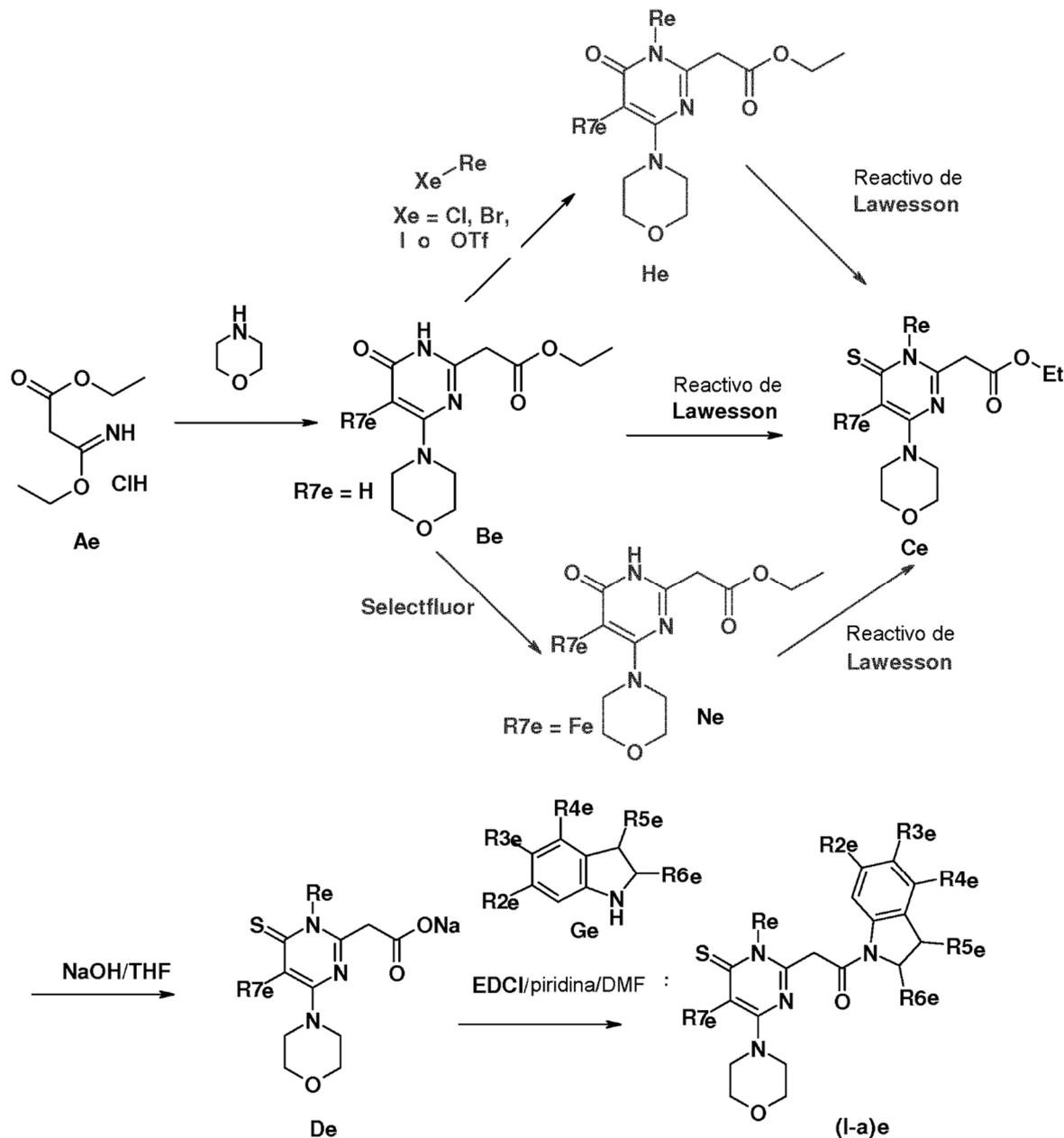
El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ie) según el esquema (1A)e es tal como se define a continuación.

El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ie) según el esquema (1 B)e es tal como se define a continuación.

El procedimiento de preparación de productos de la fórmula (Ie) según el esquema (1A)e es tal como se define a continuación.

Esquema general (1A)e:

5



en el que los sustituyentes Re , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} y R_{7e} tienen los significados indicados anteriormente.

10 El éster **Be** se puede obtener por reacción "one-pot" entre la morfolina y un exceso (por ejemplo 3 equivalentes) de imino-éster **Ae** (o de su tautómero amino-acrilato), en un disolvente tal como el etanol, a una temperatura comprendida entre $20^{\circ}C$ y el punto de ebullición del disolvente.

15 Los ésteres **He** se pueden obtener a partir del éster **Be** por reacción con un compuesto $Re-Xe$ ($Xe = Cl, Br, I$ o triflato), en presencia de una base tal como la sosa, el tertiobutilato de potasio o el carbonato de cesio, en un disolvente tal como el metanol, el etanol o el dioxano, a una temperatura comprendida entre $0^{\circ}C$ y $50^{\circ}C$, según por ejemplo el procedimiento descrito por Noël D. de Angelo *et al.* en (J. Med. Chem. (2008), 51, 5766-5779).

20 Las pirimidonas **Ne** se pueden obtener a partir de los compuestos **Be**, con un reactivo de fluoración tal como el Selectfluor, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre $22^{\circ}C$ y la temperatura de

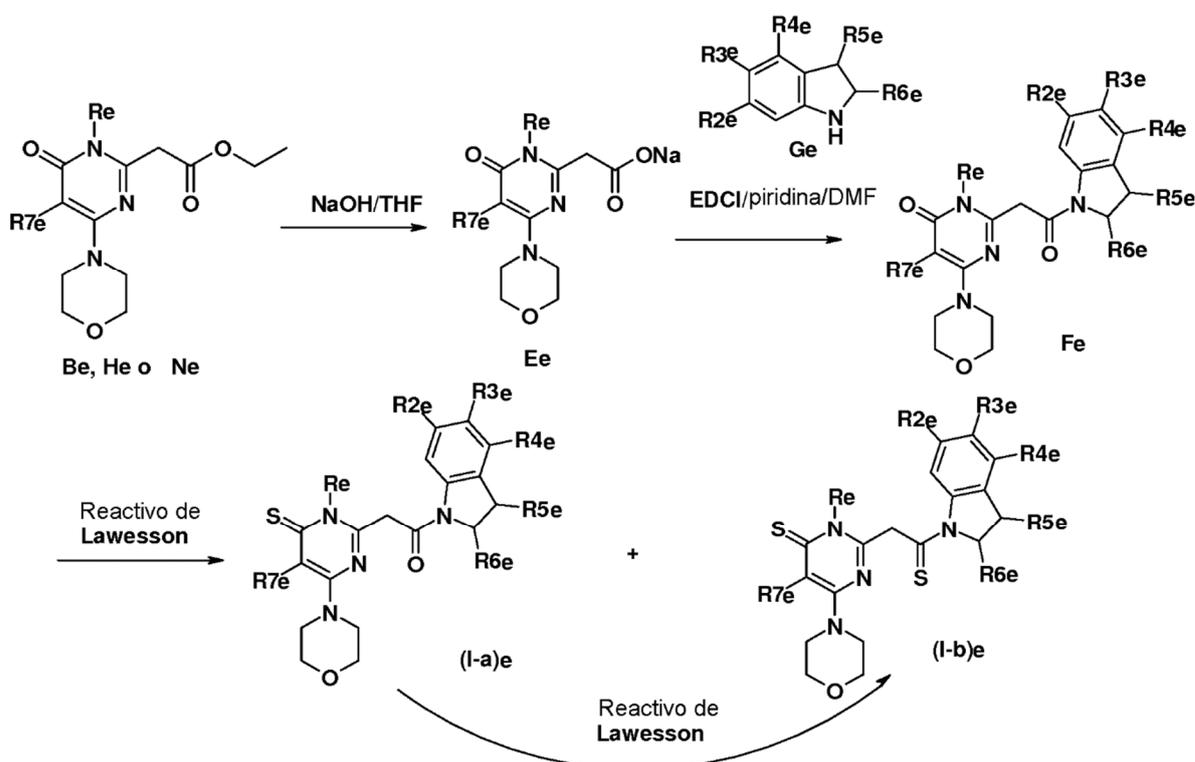
ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Banks R. E. (Journal of fluorine Chemistry (1998), 87, 1-17).

5 Las tiopirimidonas Ce se pueden obtener a partir de las pirimidonas Be, He o Ne por reacción con un reactivo de sulfuración tal como el reactivo de Lawesson, en un disolvente tal como el tolueno a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Jones G. (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (1983), 11, 2645 - 2648).

10 Los carboxilatos De se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres Ce, en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

15 Las amidas (I)e se pueden obtener a partir de los carboxilatos De por condensación de una indolina Ge en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

25 Alternativamente, los compuestos (I)e se pueden obtener según el esquema general (1 B)e.



en el que los sustituyentes Re, R2e, R3e, R4e, R5e, R6e y R7e tienen los significados indicados anteriormente.

30 Los carboxilatos Ee se pueden obtener por hidrólisis de los ésteres Be, He o Ne en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C

35 Las amidas Fe se pueden obtener a partir de los carboxilatos Ee por condensación de una indolina Ge en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris-pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBT/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un

disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

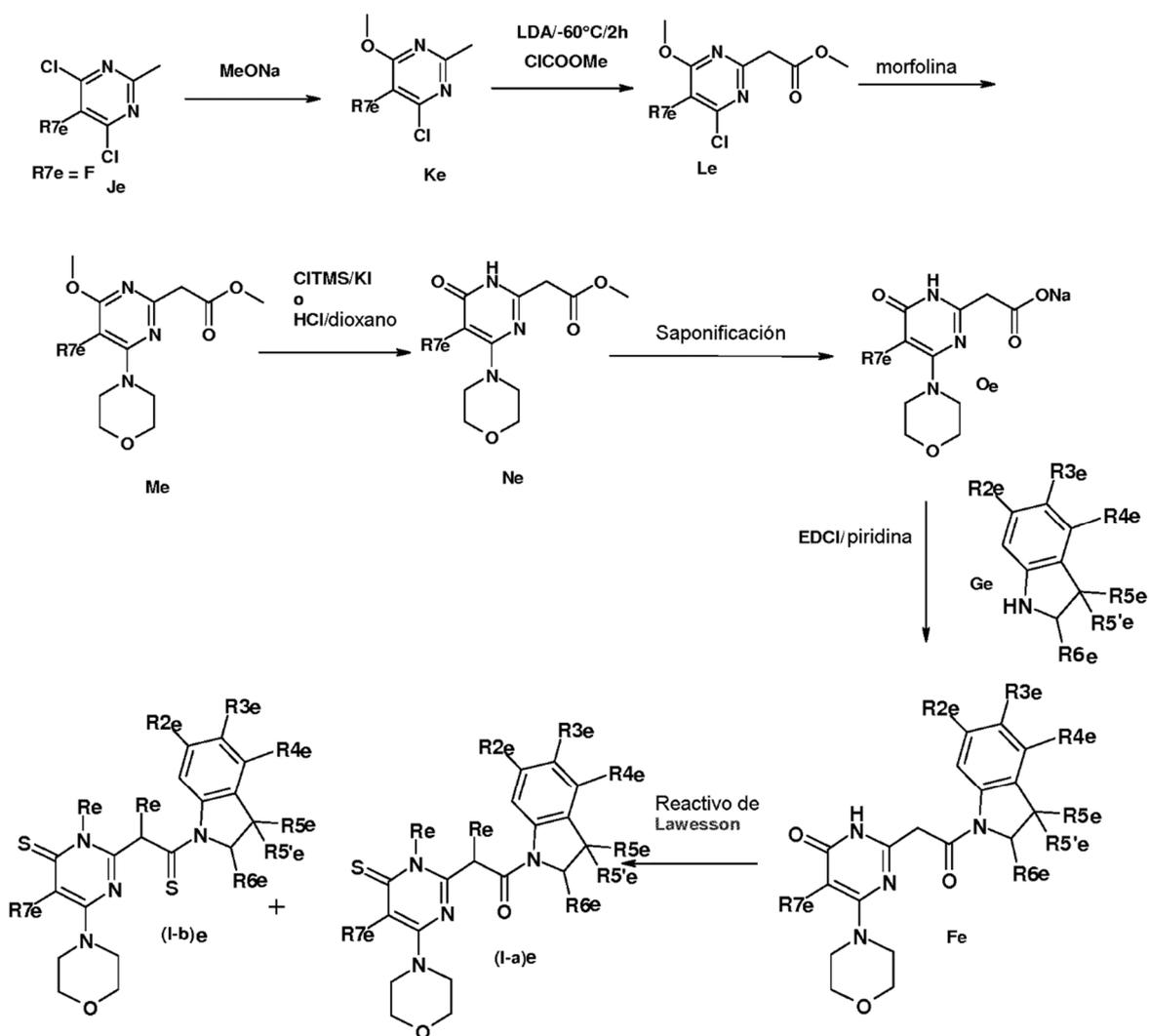
5 Las tiopirimidonas (I-a)e y las tiopirimidonas-tioamidas (I-b)e se pueden obtener a partir de los compuestos Fe por reacción con un reactivo de sulfuración tal como el reactivo de Lawesson, en un disolvente tal como el tolueno a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Jones G. (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (1983), 11, 2645 – 2648.

10 Las tiopirimidonas-tioamidas (I-b)e se pueden obtener a partir de las tiopirimidonas (I-a)e por reacción con un reactivo de sulfuración tal como el reactivo de Lawesson, en un disolvente tal como el tolueno a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Jones G. (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (1983), 11, 2645 – 2648.

Alternativamente, los compuestos (Ie) se pueden obtener según el esquema general (IC)e.

Esquema general (1C)e

20



en el que los sustituyentes Re, R1e, R2e, R3e, R4e, R5e, R5'e, R6e y R7e tienen los significados indicados anteriormente.

25

En el esquema general (1C)e:

Los derivados metoxipirimidinas Ke, se pueden preparar a partir de los compuestos Je por reacción con el metilato de sodio en un disolvente tal como el THF o el metanol a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, según, por ejemplo, las condiciones descritas por Ioannidis, S. *et al.* (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(5), 1669 - 1673).

Los compuestos Le, se pueden obtener por tratamiento de los compuestos Ke en presencia de cloroformiato de metilo con la LDA (litio diisopropilamida) en un disolvente tal como el THF a una temperatura comprendida entre -78°C y 25°C, según por ejemplo, las condiciones descritas por Tomioka K. *et al.* (Tetrahedron, (1988), 44(14), 4351 - 4356).

Los compuestos Me, se pueden obtener a partir de un compuesto Le por reacción con la morfina, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

Los compuestos Ne se pueden obtener a partir de los compuestos Me por reacción con el clorotrimetilsilano y el yoduro de potasio o el yodotrimetilsilano, en un disolvente tal como el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Shiao M.J. (J. Org. Chem. (1993), 58(17), 4742 - 4744).

El carboxilato Oe se puede obtener por hidrólisis del éster Ne en presencia de una base tal como la sosa o la litina, en un disolvente tal como el tetrahidrofurano o el metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

Las amidas Fe se pueden obtener a partir de carboxilato Oe por condensación de una indolina Ge en presencia de un agente de acoplamiento peptídico tal como, por ejemplo, EDCI (etil dimetilaminopropilo carbodiimida), el DMT-MM [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,2,3-triazin-2-il) 4-metilmorfolinio], el BOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris- dimetilamino fosfonio], el PyBOP [hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tris pirrolidino fosfonio], el PyBROP [hexafluorofosfato de bromo tris-pirrolidino fosfonio], el HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] o una mezcla HOBt/EDCI [hidroxibenzotriazol/etil dimetilaminopropilo carbodiimida], en un disolvente tal como la N,N-dimetilformamida, la piridina, el etanol, el agua o el metanol, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, como por ejemplo en las condiciones descritas por Kunishima M. *et al.* en (Tetrahedron (2001), 57, 1551-1558).

Las tiopirimidonas (I-a)e y las tiopirimidonas-tioamidas (I-b)e se pueden obtener a partir de los compuestos Pe por reacción con un reactivo de sulfuración tal como el reactivo de Lawesson, en un disolvente tal como el tolueno a una temperatura comprendida entre 22°C y la temperatura de ebullición del disolvente, como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Jones G. (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), (1983), 11, 2645 – 2648).

Se entiende por el experto en la materia que, para la realización de los procedimientos según la invención descritos anteriormente, puede ser necesario introducir unos grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol a fin de evitar unas reacciones secundarias.

La lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas puede ser citada:

- los grupos hidroxilo pueden estar protegidos, por ejemplo por los radicales alquilo tales como *tert*-butilo, trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropirannilo, bencilo o acetilo,

- los grupos amino pueden estar protegidos por ejemplo por los radicales acetilos, tritilo, bencilo, *tert*-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos.

Las funciones ácido pueden estar protegidas por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente escindibles tales como los ésteres bencílicos o *tert*-butílicos o unos ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encuentra una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la materia y por ejemplo en la patente BF 2 499 995.

Se puede señalar que se puede someter, si se desea y si es necesario, unos productos intermedios o unos productos de las fórmulas (Ia) a (Ie) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, para obtener otros intermedios u otros productos de las fórmulas (Ia) a (Ie), a una o varias reacciones de transformaciones conocidas por el experto en la materia tales como por ejemplo:

a) una reacción de esterificación de función ácido,

b) una reacción de saponificación de función éster en función ácido,

c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificado en función alcohol,

d) una reacción de transformación de función alcoxi en función hidroxilo, o también de función hidroxilo en función alcoxi,

5 e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,

f) una reacción de salificación por un ácido mineral u orgánico o por una base para obtener la sal correspondiente,

g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

10 siendo dichos productos de las fórmulas (Ia) a (Ie) así obtenidos en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras.

15 Las reacciones a) a g) se pueden realizar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.

20 a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto, sobre las eventuales funciones carboxi, de reacciones de esterificación que se pueden realizar según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

25 b) Las eventuales transformaciones de funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, realizadas en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, en particular por hidrólisis ácida o alcalina por ejemplo por sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también por el ácido clorhídrico o sulfúrico.

La reacción de saponificación se puede realizar según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, tales como por ejemplo en un disolvente tal como el metanol o el etanol, el dioxano o el dimetoxietano, en presencia de sosa o de potasa.

30 c) Las eventuales funciones carboxi libre o esterificado de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, reducidas en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la materia: las eventuales funciones carboxi esterificado pueden ser, si se desea, reducidas en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la materia y en particular por hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como por ejemplo el tetrahidrofurano o también el dioxano o éter etílico.

35 Las eventuales funciones carboxi libre de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, reducidas en función alcohol, en particular por hidruro de boro.

40 d) Las eventuales funciones alcoxi tales como, en particular, metoxi de los productos descritos anteriormente pueden ser, si se desea, transformadas en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, por ejemplo por tribromuro de boro en un disolvente tal como por ejemplo el cloruro de metileno, por bromhidrato o clorhidrato de piridina o también por ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o ácido trifluoro acético en reflujo.

45 e) La eliminación de grupos protectores tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente se puede efectuar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, en particular por una hidrólisis ácida efectuada con un ácido tal como el ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-tolueno sulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por una hidrogenación catalítica.

50 El grupo ftalimido se puede eliminar por hidrazina.

55 f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación por ejemplo por un ácido mineral u orgánico o por una base mineral u orgánica según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia: tal reacción de salificación se puede realizar por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico por ejemplo o también de ácido tártrico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo el etanol o el metanol.

60 g) Las eventuales formas ópticamente activas de los productos descritos anteriormente se pueden preparar por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

Los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tales como se han definido anteriormente así como sus sales de adición con los ácidos presentan interesantes propiedades farmacológicas, en particular debido a sus propiedades inhibitorias de quinasas así como se ha indicado anteriormente.

65 Los productos de la presente invención son en particular útiles para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden también así aumentar los efectos terapéuticos de agentes anti-tumorales habitualmente utilizados.

Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto, a título de medicamentos, los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tales como se han definido anteriormente, estando dichos productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie).

La invención tiene muy particularmente por objeto, los productos que responden a las fórmulas siguientes, y más particularmente a los productos que responden a las fórmulas siguientes a título de medicamentos:

Compuestos de la fórmula (Ia):

- 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-[2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5 - 2-{2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 2-{2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-{2-[(2S)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 5-fluoro-2-{2-[(2R)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-cloro-2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-cloro-2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-{2-[4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-bromo-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 25 - 5-Fluoro-2-[2-((+)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 5 - 5-Fluoro-2-[2-((-)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ia).

30 **Compuestos de la fórmula (Ib):**

- N-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida
- 35 N-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-((S)-2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida
- 2-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- (+)-2-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- 40 (+)-N-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida
- 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 45 (+)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- (-)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 50 (+)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(hexahidro-ciclopenta[1,4]oxazin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 55 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- (±)-2-[4-(2-Etil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- 60 (+)-2-[4-(2-Etil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-morfolin)-4-il-3h-pirimidin-4-ona
- 65 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona

2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona

(+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona

5 (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona

(+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona

10 (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona

2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluoro-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

15 (-)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

(+)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

20 (±)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

(±)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

(+)-2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

25 (+)-6-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona

(+)-6-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona

30 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ib).

Compuestos de la fórmula (Ic):

35 - 2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

40 - 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

45 - 2-[2-(4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

50 - 2-{2-[(2S)-4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(3R)-4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

55 - 2-{2-[(3S)-4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

60 - 2-{2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

65 - 2-{2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5 - 2-{2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 2-{2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 2-{2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-{2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-{2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-{2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-{2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-{2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-{2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-{2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-{2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-{2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - 2-{2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - 2-{2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 - 2-{2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 - 2-{2-[(2R)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 - 2-{2-[(2S)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 40 - 2-{2-[(2R)-4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 40 - 2-{2-[(2S)-4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 45 - 2-{2-[(2R)-2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil}-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 45 - 2-{2-[(2S)-2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil}-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 50 - 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 50 - 2-[2-((R)-2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 50 - 2-[2-((S)-2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

55 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ic).

Son también descritos los compuestos siguientes:

- 60 - 2-[(2R)-2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 60 - 2-[(2S)-2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 65 - 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo.

65 **Compuestos de la fórmula (Id):**

- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(spiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[4-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(1-propilpiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-[2-[4-(difluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[4-(difluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(1'-metilspiro[indole-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[4-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - 2-[2-[4-(2-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-ciclopropil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2,3,3a,8b-tetrahidrociclopenta[b]indol-4(1H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[4-[[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 - 2-(2-[4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[4-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 40 - 3-metil-2-(2-[4-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indole-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indole-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 45 - 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(spiro[indole-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[(2R)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 50 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[(2S)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 55 - 2-[2-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 60 - 2-[2-[(2S)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2R)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-[(2S)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 65 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-[4-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[(2R)-2-metil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-2-metil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(+)-2-Fluorometil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 10 - 2-[2-(2,3-Dihidro-indol-1-il)-2-oxo -etil]-6-morfolin-4-il-3-fenil-3H-pirimidin-4-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Id).

Son también descritos los compuestos siguientes:

- 2-[2-((-)-2-fluorometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 20 - 3-amino-2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-4-(morfolin-4-il)-6-oxopirimidina-1(6H)-carbonitrilo.

Compuestos de la fórmula (Ie):

- 25 - 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona
- 1-((R)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona
- 30 - 2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tione
- 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona
- 1-(R)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona
- 35 - 1-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona
- 1-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona
- 40 - 1-((+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona
- 2-[2-((+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tione
- 2-(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-1-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona
- 45 - 2-(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-1-((R)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de la fórmula (Ie).

La presente invención tiene también por objeto los compuestos listados anteriormente a título de medicamentos.

La presente invención tiene también por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de las fórmulas (Ia) a (Ie) tales como se han definido anteriormente.

Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contiene a título de principio activo uno al menos de los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tales como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de estos productos, llegado el caso, un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo uno al menos de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también, llegado el caso, contener unos principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como en particular los a base de taxol, cis-platina, los agentes intercalantes del ADN y otros.

5 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

10 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en cualquiera de las formas farmacéuticas habitualmente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, los comprimidos simples o grageas, las píldoras, las tabletas, las cápsulas duras, las gotas, los granulados, las preparaciones inyectables, las pomadas, las cremas, y los geles; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede ser incorporado a unos excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como el talco, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los derivados parafínicos, los glicoles, los diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes, los conservantes.

La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección en causa, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g por día en el adulto, o preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

20 Tal medicamento puede, en particular, ser destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

La presente invención tiene en particular por objeto la utilización de un producto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades relacionadas con una proliferación no controlada.

La presente invención tiene así muy particularmente por objeto la utilización de un producto de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y en particular destinado al tratamiento de cánceres.

30 Entre estos cánceres, se interesa al tratamiento de tumores sólidos o líquidos, al tratamiento de cánceres que resisten a agentes citotóxicos.

35 Los productos de la presente invención citados pueden en particular, ser utilizados para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis particularmente en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, ováricos, de colon, de próstata, de endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, los cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

40 La presente invención tiene también por objeto la utilización de los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

45 Tales medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden ser utilizados solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud pueden ser administrados, en particular solos o en asociación con la quimioterapia o radioterapia o también en asociación con otros agentes terapéuticos.

50 Tales agentes terapéuticos pueden ser unos agentes anti-tumorales habitualmente utilizados.

Como inhibidores de quinasas, se puede citar la butirolactona, el flavopiridol y la 2(2-hidroxiethylamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

55 Así, la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres.

Así, la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

60 Así, la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres que resisten a unos agentes citotóxicos.

65 Así, la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis, particularmente en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, ováricos, de colon, de próstata, de pulmón (NSCLC y

SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, los cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

5 Así la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización para la quimioterapia de cánceres.

Así la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización para la quimioterapia de cánceres solo o en asociación.

10 Los productos de la presente solicitud pueden ser en particular administrados solos o en asociación con la quimioterapia o la radioterapia o también en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

15 Tales agentes terapéuticos pueden ser unos agents anti-tumorales habitualmente utilizados.

Como inhibidores de quinasas, se puede citar la butirolactona, el flavopiridol y la 2(2-hidroxiethylamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

20 Así, la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres.

Así la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

25 Así la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres que resisten a unos agentes citotóxicos.

30 Así la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis particularmente en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, ováricos, de colon, de próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, los cánceres de huesos y de páncreas, en las hamartomas.

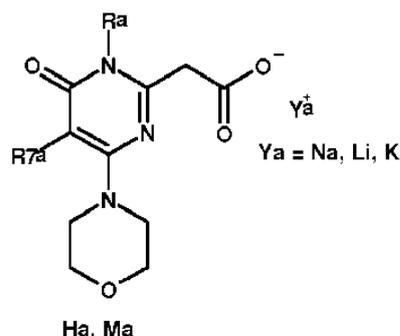
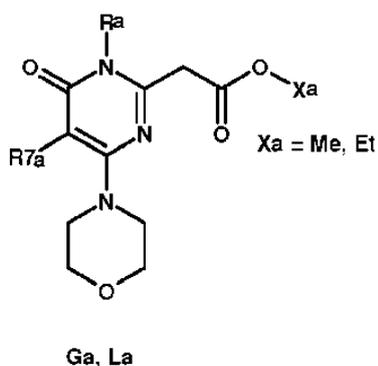
35 Así la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización para la quimioterapia de cánceres.

40 Así la presente solicitud se refiere en particular a los productos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) tal como se ha definido anteriormente, para su utilización para la quimioterapia de cánceres sola o en asociación.

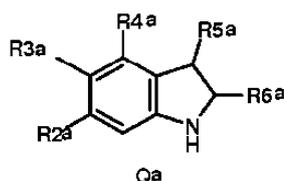
Productos intermedios:

Productos intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula (Ia):

45 Los intermedios de síntesis de las fórmulas Ga, La, Ha, Ma y Qa tales como se han definido anteriormente son recordados a continuación:



50



R4a = F
R2a=R3a=R5a=H
R6a=Me

R2a=F
R3a=R4a=R5a=H
R6a=Me

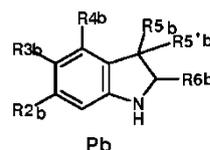
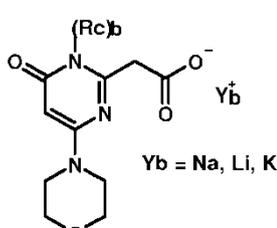
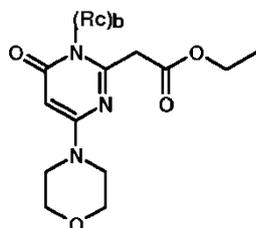
R2a=R3a=F
R4a=R5a=F
R6a=Me

R3a=F
R4a=Cl
R2a=R5a=H
R6a=Me

5 en las que R7a tiene la definición indicada anteriormente, y Ra representa el hidrógeno en los productos Ga y Ha y Ra representa el alquilo en los productos La y Ma, estando estos productos en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras.

Productos intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula (Ib):

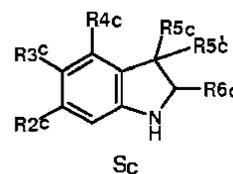
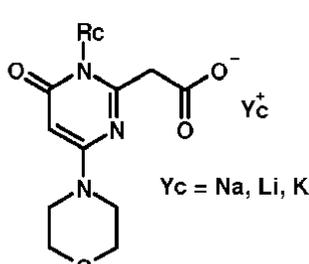
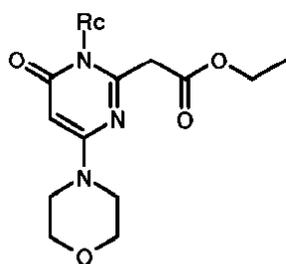
10 Los intermedios de síntesis de las fórmulas Jb, Mb, Kb, Nb y algunas indolinas Pb tales como se han definido anteriormente se recuerdan a continuación:



15 en las que (Rc)b, R2b, R3b, R4b, R5b, R5'b y R6b tienen una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente, estando estos productos en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras.

Productos intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula (Ic):

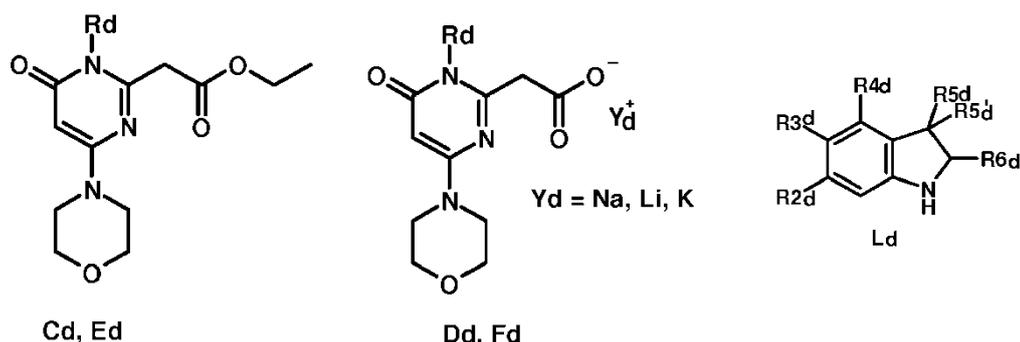
20 Los intermedios de síntesis de las fórmulas Cc, Dc, Ec, Fc y algunas indolinas Sc tales como se han definido anteriormente son recordados a continuación:



25 en las que Rc, R2c, R3c, R4c, R5c, R5'c y R6c tienen una cualquiera de las definiciones indicadas anteriormente, estando estos productos en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras,

Productos intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula (Id):

30 Los intermedios de síntesis de las fórmulas Cd, Dd, Ed, Fd así como algunas indolinas Ld tales como se han definido anteriormente se recuerdan a continuación:



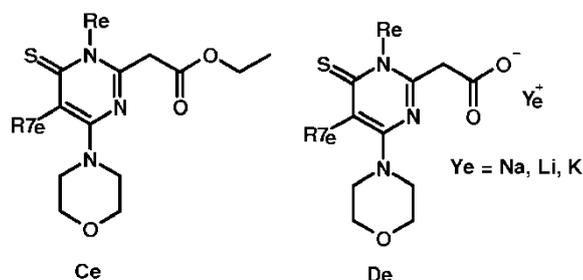
en las que Rd, R2d, R3d, R4d, R5d, R5'd y R6d tienen una cualquiera de las definiciones anteriores, siendo estos productos cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras.

5

Productos intermedios en la preparación de los compuestos de la fórmula (le):

Los intermedios de síntesis de las fórmulas Ce y De tales como se han definido anteriormente son recordados a continuación:

10



en las que Re representa un átomo de hidrógeno en los productos de la fórmula Ce y De.

15 La presente invención tiene también por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de la fórmula (la) a (le) tales como se han definido anteriormente.

Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica.

Parte experimental

La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa ACDLABS versión 10,0.

25 El horno a microondas utilizado es un aparato Biotage, Initiator™ 2,0, 400W max, 2450 MHz.

Los espectros de RMN 1H a 400 MHz y 1H a 500 MHz se han efectuado sobre un espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido- d_6 (DMSO- d_6) referenciado a 2,5 ppm a la temperatura de 303K, salvo cuando se especifica otro disolvente (cloroformo -d: referenciado a 7,26 ppm).

30

Los espectros de masas (SM) se han obtenido bien por el método A, bien por el método B.

Método A:

35 Aparato WATERS UPLC-SQD; Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-); Condiciones cromatográficas: Columna: ACQUITY BEH C₁₈ 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm; Disolventes: A: H₂O (un 0,1% de ácido fórmico) B: CH₃CN (un 0,1% de ácido fórmico); Temperatura de columna: 50°C; Caudal: 1 ml /min; Gradiente (2 min): del 5 al 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B; Tiempo de retención = Tr (min).

40

Método B:

45 Aparato WATERS ZQ; Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-); Condiciones cromatográficas: Columna: XBridge C₁₈ 2,5 μ m - 3 x 50 mm; Disolventes: A: H₂O (un 0,1% de ácido fórmico) B: CH₃CN (un 0,1% de

ácido fórmico); Temperatura de columna: 70°C; Caudal: 0,9 ml /min; Gradiente (7 min): del 5 al 100% de B en 5,3 min; 5,5 min: 100% de B; 6,3 min: 5% de B; Tiempo de retención = Tr (min).

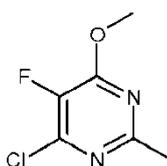
5 Los poderes rotatorios (PR) se han efectuado sobre un polarímetro modelo 341 de Perkin Elmer. Longitud de onda: raya α de sodio (589 nanómetros).

Síntesis de los compuestos de la fórmula (Ia):

10 **Ejemplo 1a: Síntesis de la 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**

Etapas 1a:

15 **4-Cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-metil-pirimidina**



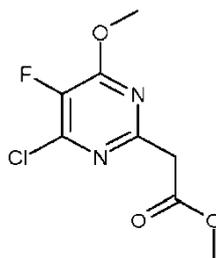
20 A una solución de 9,8 g de 2-metil-4,6-dicloro-5-fluoropirimidina en 80 ml de THF enfriado a 5°C en un baño de hielo se añaden 3,21 g de metilato de sodio. Se retira el baño de hielo. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se enfría a 5°C en un baño de hielo. Se añaden 20 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar 9 g de 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-metil-pirimidina en forma de un aceite incoloro que cristaliza, cuyas características son las siguientes:

25 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82; [M+H]⁺: m/z 177

30 **Etapas 2a:**

Éster metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético



35 A una solución de 6,7 g de la 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-metil-pirimidina y 4,83 ml de cloroformiato de metilo en 100 ml de THF anhidro enfriado a -60°C en un baño de hielo seco/MeOH, se añaden, gota a gota, 95 ml de LDA 2M (THF).

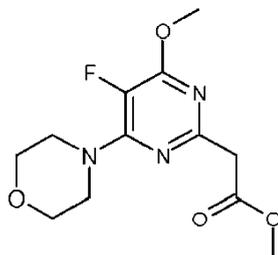
40 El medio de reacción se agita a -60°C durante una hora.

El baño de enfriamiento se reduce para dejar que la temperatura suba a 22°C. El medio de reacción se agita a 22°C durante dos horas.

45 Se añaden 20 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: DCM para dar 8,36 g de éster metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en forma de un aceite amarillo brillante, cuyas características son las siguientes:

50 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84; [M+H]⁺: m/z 235;

Etapa 3a:**Éster metílico del ácido (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético**

5

La solución de 8,36 g del éster metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en 76 ml de morfolina se agita a temperatura ambiente durante una hora y media. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 50 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 8,86 g de éster metílico del ácido (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige, cuyas características son las siguientes:

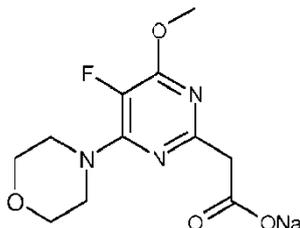
10

Espectrometría de masa: método A

15

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84; [M+H]⁺: m/z 286;**Etapa 4a:****(5-Fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acetato de sodio**

20



25

A una solución de 3,46 g del éster metílico del ácido (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético en 36 ml de THF se añaden 7,9 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 3,7 g de (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acetato de sodio, cuyas características son las siguientes:

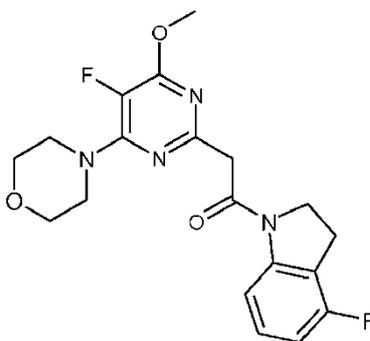
30

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66; [M+H]⁺: m/z 272;[M-H]⁻: m/z 270; pico de base: m/z 226

35

Etapa 5a:**1-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-etanona**



5 A una solución de 100 mg del (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 0,7 ml de DMF y 0,06 ml de piridina se añaden 59 mg de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol y 78 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida.

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

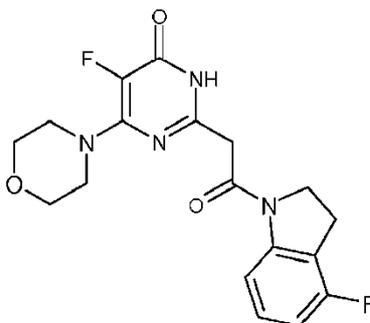
10 Se añaden 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se recoge por éter etílico después se filtra para dar 70 mg de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,01; [M+H]⁺: m/z 391;

Etapa 6a:

20 **5-Fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



25 En un matraz, se colocan 70 mg de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-etanona con 0,9 ml de acetonitrilo.

Se añaden 89 mg de KI y de 0,07 ml de trimetilclorosilano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante la noche.

30 El medio de reacción se concentra bajo presión reducida.

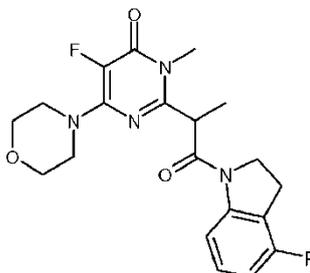
El residuo obtenido se recoge con agua y éter etílico. El sólido formado se filtra, se lava con agua y éter etílico después se seca al vacío para dar 53 mg de la 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco.

35 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 3,19 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,55 (m, 4 H); 3,63 (m, 4 H); 3,77 (s, 2 H); 4,19 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 6,87 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,83 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 12,29 (m extendido, 1 H)

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,72; [M+H]⁺: m/z 377; [M-H]⁻: m/z 375

Ejemplo 2a y Ejemplo 3a: Síntesis de la 5-fluoro-2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5

En un matraz, se colocan 70 mg de 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona con 5 ml de DMF.

10 Se añaden 180 mg de carbonato de cesio y 0,015 ml de yodometano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante una hora.

Se añaden 20 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02 para dar 6 mg de la 5-fluoro-2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona cuyas características son las siguientes:

15

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆) para este lote, se observa una mezcla 50%-50% de los conformeros con: 1,44 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 3,18 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H); 3,39 (s, 3 H); 3,55 (m, 8 H); 3,98 (m, 1 H); 4,30 (m, 1 H); 4,39 (q, $J=6,8$ Hz, 1 H); 6,87 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,22 (dt, $J=5,9$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,87 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H)

20

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,80; [M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

25

Y 24 mg de la 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 3,19 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H); 3,36 (s, 3 H); 3,51 a 3,63 (m, 8 H); 4,11 (s, 2 H); 4,24 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H); 6,88 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,22 (dt, $J=5,9$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H)

30

Espectrometría de masa: método A

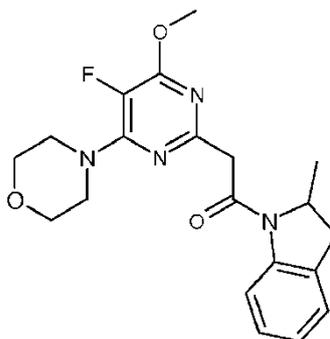
Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

35

Ejemplo 4a y Ejemplo 5a: Síntesis de la 5-fluoro-2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la 5-fluoro-2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

40 **Etapas 1a:**

2-(5-Fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-1-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona



45

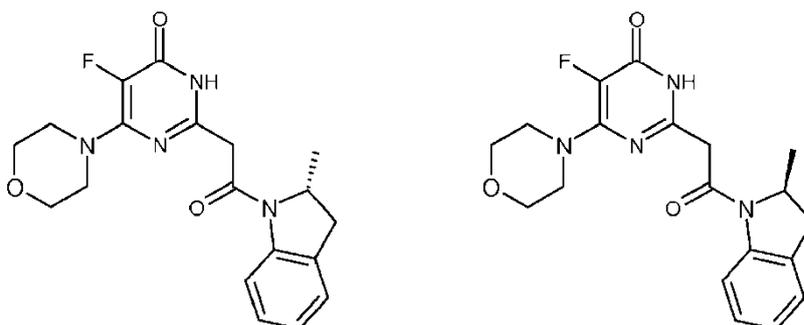
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 600 mg del (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en el ejemplo 1a (Etapa 4a) y de 272 mg de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 97/03), se obtienen 366 mg de 2-(5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-1-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,02; [M+H]⁺: m/z 387;

Etapa 2a:

5-fluoro-2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la 5-fluoro-2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



La 5-fluoro-2-[2-(-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 6a) a partir de 366 mg de la 2-(5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-1-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona, 472 mg de yoduro de potasio y 0,36 de trimetilclorosilano. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/02), se obtienen 75 mg de la 5-fluoro-2-[2-(-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73; [M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna:

Fase estacionaria: Chiralpak T304 20µm; fase móvil: EtOH (40%)/MeOH (25%)/Heptano (35%)/trietilamina (0,1%); caudal: 250 ml /min.

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 102 mg de la 5-fluoro-2-[2-((R)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,25 (d ancho, J=6,3 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,20 a 3,42 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,48 a 3,65 (m, 8 H); 3,71 (d, J=15,8 Hz, 1 H); 3,91 (d, J=15,8 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 7,04 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 12,28 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73; [M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

Poder rotatorio: α_D = +90; C=0,845mg/0,5 ml DMSO

El enantiómero levógiro se concentra para obtener 88 mg de la 5-fluoro-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,25 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,22 a 3,43 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,52 a 3,66 (m, 8 H); 3,72 (d, J=15,8 Hz, 1 H); 3,93 (d, J=15,8Hz, 1 H); 4,69 (m, 1 H); 7,05 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 12,25 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

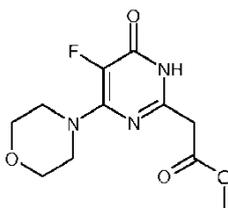
Tiempo de retención Tr (min) = 0,73; [M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

Poder de rotación: $\alpha_D = -35$; C=0,910mg/0,5 ml DMSO.

5 **Ejemplo 6a y Ejemplo 7a: Síntesis de la 5-Fluoro-2-[2-(+)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona y de la 5-Fluoro-2-[2-((-)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**

10 **Etapa 1a:**

Éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético



15 En un matraz, a una solución de 386 mg del éster metílico del ácido (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético obtenido en el ejemplo 1a (Etapa 3a) en 4,7 ml de acetonitrilo, se añaden 722 mg de KI y 0,56 ml de trimetilclorosilano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 horas.

20 El medio de reacción se concentra bajo presión reducida.

El residuo obtenido se recoge con agua y acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/02) para dar 155 mg del éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

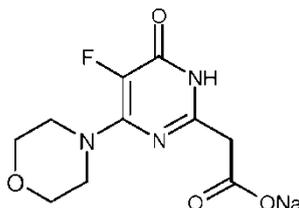
Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,43; [M+H]⁺: m/z 272;

[M-H]⁻: m/z 270; pico de base 238

35 **Etapa 2a:**

(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio



40 A una solución de 116 mg del éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en 1,2 ml de THF, se añaden 0,43 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 110 mg del (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio cuyas características son las siguientes:

45 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,32; [M+H]⁺: m/z 258;

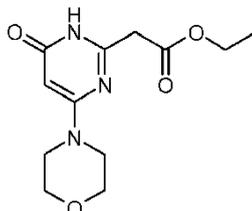
50 [M-H]⁻: m/z 256; pico de base: m/z 212

Etapa 2'a:

Alternativamente, el compuesto (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acetato de sodio se puede obtener en tres etapas:

Etapa (2'a)a[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo

5



10 A una solución de 25 g de morfolina en 400 ml de etanol calentada a 95°C se añaden 168,5 ml de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo, después 155 ml de N,N-diisopropiltilamina en 200 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 30 horas después se deja volver a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado después se lava con 100 ml de etanol, 2 veces 500 ml de agua y finalmente 500 ml de éter etílico. El sólido se seca al vacío para dar 35 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,19 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); 3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 (s, 2H); 3,61 (dd, $J=4,0$ y 5,7 Hz, 4 H); 4,12 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

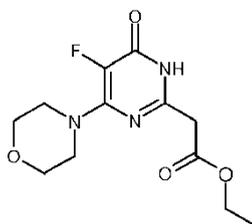
20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺: m/z 268; [M-H]⁻: m/z 266

Etapa (2'b)a:

25

Éster etílico del ácido (5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético



30 En un matraz, se calientan a 74°C 5 g del [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo obtenido en la etapa anterior con 50 ml de acetonitrilo. En esta solución, y a 74°C, se añaden, gota a gota, una solución de 7,67 g de Select fluor solubilizados en una mezcla de 25 ml de agua y 25 ml de acetonitrilo.

El medio de reacción se calienta a 75°C durante 90 minutos.

35

Después del enfriamiento, se añaden 200 ml de acetato de etilo, después 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: gradiente diclorometano/metanol de 100/0 a 95/05) para dar 0,8 g del éster etílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

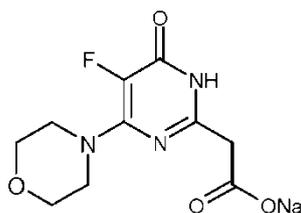
40

Espectro RMN 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,19 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H); 3,56 (m, 6 H); 3,63 (m, 4 H); 4,12 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H); 12,32 (m extendido, 1 H)

45

Etapa (2'c)a:

(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio



A una solución de 800 mg del éster etílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acético en 10 ml de THF, se añaden 2,9 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca al vacío en presencia de P₂O₅ para dar 780 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio cuyas características son las siguientes:

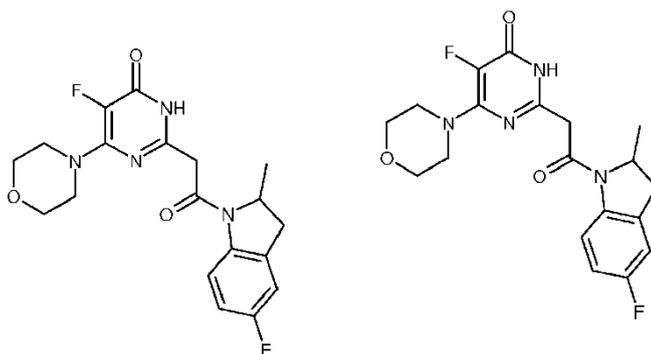
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,32; [M+H]⁺: m/z 258;

[M-H]⁻: m/z 256; pico de base: m/z 212

Etapa 3a:

5-Fluoro-2-[2-(+)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona y 5-Fluoro-2-[2-(-)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



La 5-fluoro-2-[2-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 182 mg del (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (obtenido en la etapa 2a) y de 197 mg de 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo de referencia 1a). Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 85 mg de 5-fluoro-2-[2-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna:

Fase estacionaria: Chiralpak AY 20µm lote KLB001; fase móvil: acetonitrilo (98%)/isopropanol (02%); caudal: 180 ml/min.

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 66 mg de la 5-fluoro-2-[2-(+)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,25 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,68 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,37 (m, 1 H); 3,51 (m, 4 H); 3,58 a 3,70 (m, 5 H); 3,89 (m, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 7,00 (dt, J=3,0 y 8,4 Hz, 1 H); 7,15 (d ancho, J=9,5 Hz, 1 H); 7,94 (dd, J=5,0 y 8,4 Hz, 1 H); 12,32 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: $\alpha_D = +70,8 \pm 1,3$; C=1,773mg/0,5 ml DMSO

El enantiómero levógiro se concentra para obtener 58 mg de la 5-fluoro-2-[2-((-)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

5 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6) para este lote, todas las señales son anchas con: 1,25 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H); 2,69 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,36 (m, 1 H); 3,52 (m, 4 H); 3,58 a 3,70 (m, 5 H); 3,86 (m, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 7,00 (m, 1 H); 7,15 (d, $J=9,5$ Hz, 1 H); 7,93 (m, 1 H); 12,28 (m extendido, 1 H)

10 Espectrometría de masa: método A

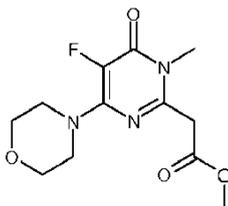
Tiempo de retención Tr (min) = 0,76; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: $\alpha_D = -72,4 \pm 1,4$; C=1,662mg/0,5 ml DMSO.

15 **Ejemplo 8a: Síntesis de la 5-fluoro-3-metil-2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**

20 **Etapa 1 a:**

Éster metílico del ácido (5-Fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético



25 En un matraz, se colocan 2 g del éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético con 50 ml de acetonitrilo.

Se añaden 3,12 g de carbonato de cesio y 0,6 ml de yodometano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 18 horas.

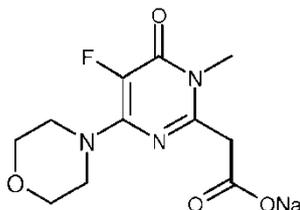
30 Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02 para dar 759 mg del éster metílico del ácido (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético cuyas características son las siguientes:

35 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,47; [M+H]⁺: m/z 286; [M-H]⁻: m/z 284

40 **Etapa 2a:**

(5-Fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio



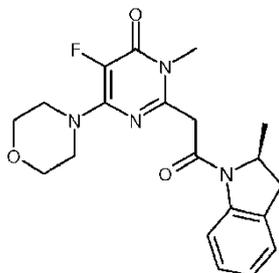
45 A una solución de 759 mg del éster metílico del ácido (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en 8 ml de THF se añaden 2 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 695 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en forma de un sólido blanco que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

50 Espectrometría de masa: método A

[M+H]⁺: m/z 272; [M-H]⁻: m/z 270; pico de base: m/z 226

Etapa 3a:

5 **Síntesis de la 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



10 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 88 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio descrito en la etapa 2a y de 40 mg de (S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. (2002), 12(1), 27-28). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 60 mg de 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

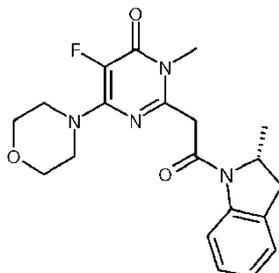
15 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,27 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,39 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,50 a 3,1 H); 7,06 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

20 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385

Poder de rotación: α_D = -36,0+/-1,0. C= 1,608mg/0,5 ml DMSO

25 **Ejemplo 9a: Síntesis de la 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



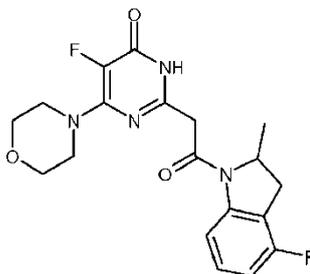
30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 88 mg del (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 40 mg de (R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. (2002), 12(1), 27-28). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 62 mg de la 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(R)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,27 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,40 (m, 1 H); 3,51 a 3,62 (m, 8 H); 4,01 (d, J=16,9 Hz, 1 H); 4,28 (d, J=16,9 Hz, 1 H); 4,69 (m, 1 H); 7,05 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385

45 Poder de rotación: α_D = +57. C=1,469mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 10a: Síntesis de la 5-fluoro-2-[2-((+)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

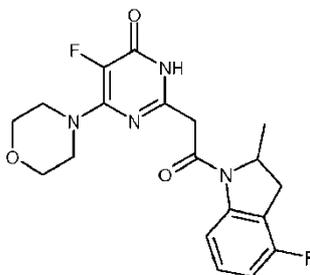
5 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 124 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 73 mg de (-)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 5a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 70 mg de la 5-fluoro-2-[2-((+)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆) para este lote, todas las señales son anchas con: 1,28 (d, J=6,6 Hz, 3 H); 2,76 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,36 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,52 a 3,64 (m, 8 H); 3,74 (d, J=16,9 Hz, 1 H); 3,93 (d, J=16,9 Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 6,90 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,78 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 12,33 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: $\alpha_D = +75,1 \pm 1,3$. C = 1,998mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 11a: Síntesis de la 5-fluoro-2-[2-((-)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 125 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 74 mg de (+)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 5a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 105 mg de 5-fluoro-2-[2-((-)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

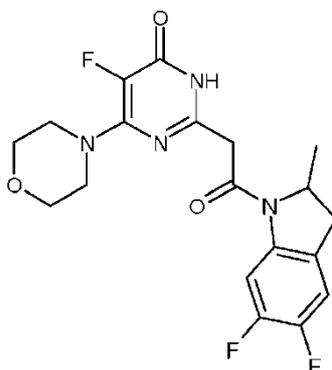
35 Espectro RMN 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,28 (d ancho, J=6,6 Hz, 3 H); 2,76 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,37 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,51 a 3,66 (m, 8 H); 3,74 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 3,94 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 6,90 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,78 (d ancho, J=8,6 Hz, 1 H); 12,30 (m extendido, 1 H)

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: $\alpha_D = -83,4 \pm 1,5$. C = 1,719mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 12a: Síntesis de 2-[2-((+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 131 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 87 mg de (-)-2-metil-5,6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 3a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 119 mg de 2-[2-((+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

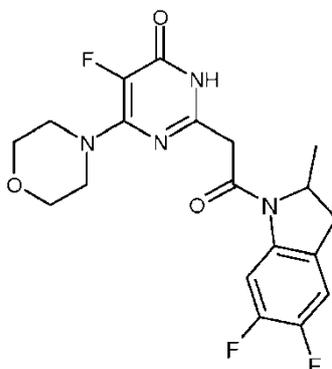
Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,26 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 2,68 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,35 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,55 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,73 (d, *J*=16,1 Hz, 1 H); 3,92 (d, *J*=16,1 Hz, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 7,39 (dd, *J*=8,5 y 10,5 Hz, 1 H); 7,89 (dd, *J*=7,2 y 12,3 Hz, 1 H); 12,34 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79; [M+H]⁺: m/z 409; [M-H]⁻: m/z 407

Poder de rotación: α_D = +65,9±1,2. C=1,931 mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 13a: Síntesis de 2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



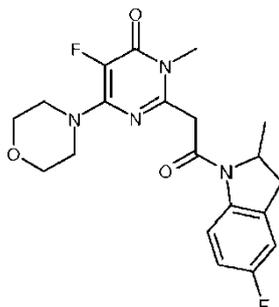
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 131 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 93 mg de (+)-2-metil-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 3a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 64 mg de 2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,26 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 2,68 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,35 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,55 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,73 (d, *J*=16,1 Hz, 1 H); 3,92 (d, *J*=16,1 Hz, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 7,39 (dd, *J*=8,5 y 10,5 Hz, 1 H); 7,89 (dd, *J*=7,2 y 12,3 Hz, 1 H); 12,34 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79; [M+H]⁺: m/z 409; [M-H]⁻: m/z 407

Poder de rotación: α_D = -60,0±1,2. C=1,748mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 14a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-((-)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

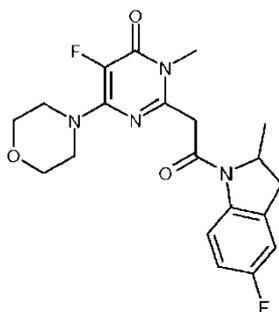
5 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 126 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 64 mg de (+)-2-metil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 1a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 80 mg de 5-fluoro-2-[2-((-)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,27 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H); 2,70 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,40 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,53 a 3,62 (m, 8 H); 4,01 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H); 4,26 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 7,00 (t ancho, *J*=9,1 Hz, 1 H); 7,16 (d ancho, *J*=7,8 Hz, 1 H); 7,93 (dd, *J*=5,2 y 9,1 Hz, 1 H)

15 Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,80; [M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

Poder de rotación: $\alpha_D = -44,4 \pm 1,0$. C=1,822mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 15a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-(+)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

25 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 118 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 60 mg de (-)-2-metil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 1a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 89 mg de 5-fluoro-2-[2-(+)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

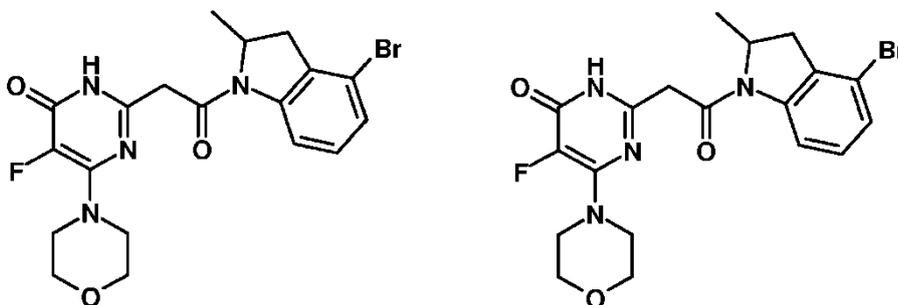
30 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,27 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 2,70 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (s, 3 H); 3,40 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,52 a 3,62 (m, 8 H); 4,01 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H); 4,26 (d, *J*=16,6 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 7,00 (dt, *J*=2,0 y 9,1 Hz, 1 H); 7,16 (d ancho, *J*=9,1 Hz, 1 H); 7,93 (dd, *J*=5,2 y 9,1 Hz, 1 H)

35 Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,80; [M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

Poder de rotación: $\alpha_D = +57,8 \pm 1,2$. C= 1,840mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 16a y Ejemplo 17a: Síntesis de (+)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5

A una solución de 217 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a) en 7 ml de N,N-dimetilformamida y 7 ml de piridina se añaden 150 mg de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 4a] y 197 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas, después se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el resto en diclorometano, se filtra y se lava con éter dietílico para dar 163 mg de 2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

10

15

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna:

20

Columna quiral: fase Whelk 01 SS, 10 μm (10 μm , 77x350 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/diclorometano/etanol/metanol: 69/20/5/6; caudal: 250 ml /min.

Se obtiene como primer enantiómero, 71 mg de (+)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

25

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,29 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,67 (s, 1 H); 3,31 a 3,40 (m, 1 H); 3,51 a 3,64 (m, 8 H); 3,73 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 3,93 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 4,68 a 4,80 (m, 1 H); 7,16 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,26 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 7,95 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 12,30 (d, J=3,2 Hz, 1 H)

30

Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,50;

[M+H]⁺: m/z 452; [M-H]⁻: m/z 450;

35

Poder de rotación: $\alpha_D = +134^\circ$ (c=1,784 mg/0,5 ml DMSO)

Después el segundo enantiómero, 74 mg de (-)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

40

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,29 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,67 (m, 1 H); 3,32 (m, 1 H); 3,50 a 3,65 (m, 8 H); 3,73 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 7,16 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,26 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,95 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H); 12,32 (m extendido, 1 H)

45

Espectrometría de masa: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,50;

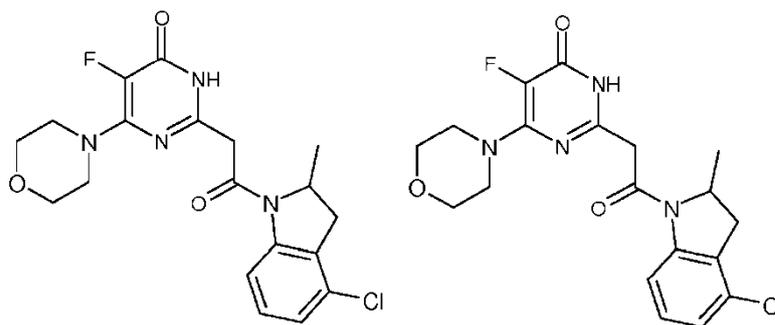
[M+H]⁺: m/z 452; [M-H]⁻: m/z 450;

50

Poder de rotación: $\alpha_D = -109^\circ$ (c=1,861 mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 18a y Ejemplo 19a: Síntesis de 5-Fluoro-2-[2-(+)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona y de 5-Fluoro-2-[2-((-)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

55



El 5-fluoro-2-[2-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 206 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 197 mg de 4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [que se puede preparar según la patente US 4,416,884 (1983)]. Después de la purificación se obtienen 151 mg de 5-fluoro-2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido que se separará sobre columna quiral en sus dos enantiómeros.

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna:

Fase estacionaria: Chiralpak AY 20 μ m (T304); fase móvil: acetonitrilo (95%)/isopropanol (05%); caudal: 250 ml /min.

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 58 mg de la 5-fluoro-2-[2-(+)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,28 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,72 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,37 (dd, $J=8,6$ y 16,3 Hz, 1 H); 3,51 a 3,65 (m, 8 H); 3,73 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H); 4,76 (m, 1 H); 7,12 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,91 (d ancho, $J=8,3$ Hz, 1 H); 12,24 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85; [M+H]⁺: m/z 407; [M-H]⁻: m/z 405

Poder de rotación: $\alpha_D = +143$. C=0,569mg/0,5 ml DMSO

El enantiómero levógiro se concentra para obtener 64 mg de la 5-fluoro-2-[2-((-)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

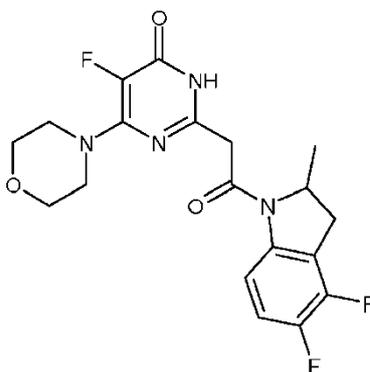
Espectro RMN 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,29 (d ancho, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,72 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,37 (dd, $J=8,6$ y 16,3 Hz, 1 H); 3,50 a 3,66 (m, 8 H); 3,73 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,75 (m, 1 H); 7,12 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H); 7,91 (d ancho, $J=8,6$ Hz, 1 H); 12,32 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85; [M+H]⁺: m/z 407; [M-H]⁻: m/z 405

Poder de rotación: $\alpha_D = -171$. C= 0,764mg/0,5 ml DMSO.

Ejemplo 20a: Síntesis de 2-[2-((-)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 144 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 87 mg de (+)-2-metil-4,5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 2a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 102 mg de 2-[2-((-)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

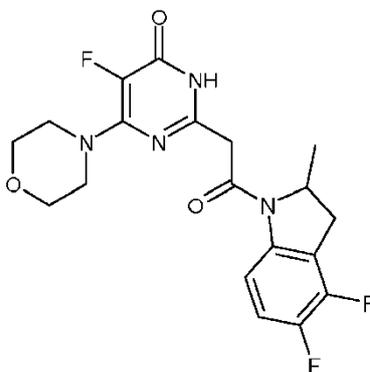
Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,29 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,81 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 3,40 (dd, $J=8,6$ y $16,6$ Hz, 1 H); 3,52 a 3,66 (m, 8 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,794 (m, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,74 (d ancho, $J=9,0$ Hz, 1 H); 12,29 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,81; [M+H]⁺: m/z 409; [M-H]⁻: m/z 407

Poder de rotación: $\alpha_D = -72,4 \pm 1,4$. C=1,731mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 21a: Síntesis de 2-[2-((+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



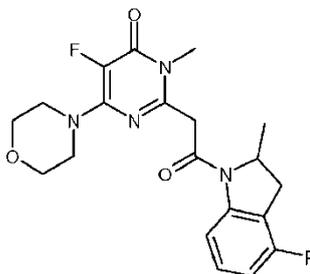
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 140 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 93 mg de (-)-2-metil-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 2a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 117 mg de 2-[2-((+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,29 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,82 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 3,40 (dd, $J=8,6$ y $16,6$ Hz, 1 H); 3,53 a 3,64 (m, 8 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,79 (m, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,74 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H); 12,31 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,81; [M+H]⁺: m/z 409; [M-H]⁻: m/z 407

Poder de rotación: $\alpha_D = +76,3 \pm 1,3$. C=2,144mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 22a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-(+)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

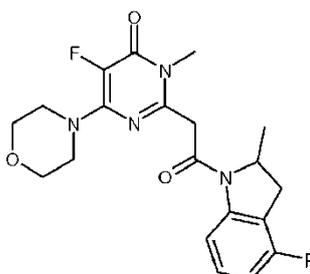
5 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 133 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 75 mg de (-)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 5a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 78 mg de 5-fluoro-2-[2-(+)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,30 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H); 2,77 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,38 (m, 4 H); 3,50 a 3,67 (m, 8 H); 4,03 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,28 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,79 (m, 1 H); 6,91 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H); 7,25 (m, 1 H); 7,78 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H)

15 Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,82; [M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

Poder de rotación: $\alpha_D = +71,3 \pm 1,3$. C=1,947mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 23a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-((-)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

25 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 133 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 75 mg de (+)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 5a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 90 mg de 5-fluoro-2-[2-((-)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

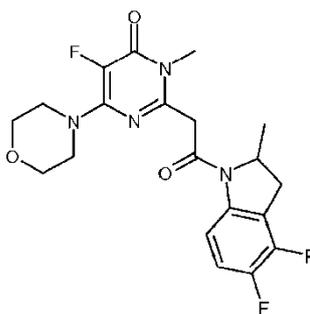
30 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,30 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 2,77 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,38 (m, 4 H); 3,51 a 3,63 (m, 8 H); 4,03 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 4,28 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 6,91 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,78 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H)

35 Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,82; [M+H]⁺: m/z 405; [2M+Na]⁺: m/z 831 (pico de base); [M-H]⁻: m/z 403

45 Poder de rotación $\alpha_D = -54,6 \pm 1,1$. C=2,168mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 24a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-((-)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 80 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 51 mg de (+)-2-metil-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 2a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 54 mg de 5-fluoro-2-[2-(+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

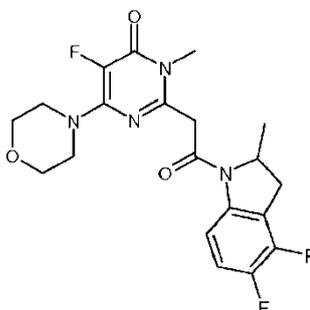
Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,31 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 2,83 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,42 (dd, *J*=8,6 y 16,3 Hz, 1 H); 3,51 a 3,66 (m, 8 H); 4,02 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,27 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 7,25 (m, 1 H); 7,73 (dd, *J*=4,1 y 9,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86; [M+H]⁺: m/z 423; [M-H]⁻: m/z 421

Poder de rotación: $\alpha_D = -56,0 \pm 1,1$. C= 2,060mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 25a: Síntesis 5-fluoro-2-[2-(+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 80 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 46 mg de (-)-2-metil-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 2a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 53 mg de 5-fluoro-2-[2-(+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

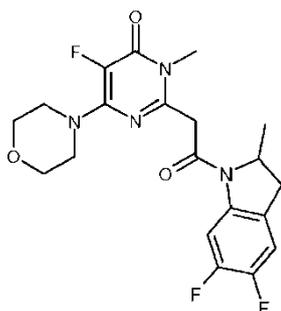
Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,31 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 2,83 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 3,42 (dd, *J*=8,6 y 16,3 Hz, 1 H); 3,52 a 3,65 (m, 8 H); 4,02 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,27 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,75 a 4,85 (m, 1 H); 7,25 (m, 1 H); 7,73 (dd, *J*=4,0 y 9,0 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86; [M+H]⁺: m/z 423; [M-H]⁻: m/z 421

Poder de rotación: $\alpha_D = +62,4 \pm 1,2$. C=2,051mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 26a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-(+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 80 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 46 mg de (-)-2-metil-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 3a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 47 mg de 5-fluoro-2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

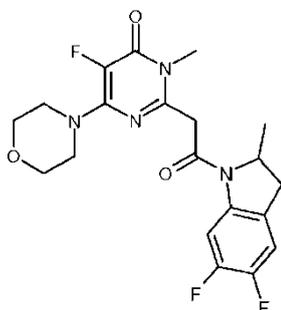
Espectro RMN ¹H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,28 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 2,68 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (m, 4 H); 3,51 a 3,67 (m, 8 H); 4,02 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,27 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1 H); 7,89 (dd, *J*=7,5 y 12,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85; [M+H]⁺: m/z 423; [M-H]⁻: m/z 421

Poder de rotación: α_D = +51,5±0,9. C=2,396mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 27a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 80 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 51 mg de (+)-2-metil-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 3a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 55 mg de 5-fluoro-2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

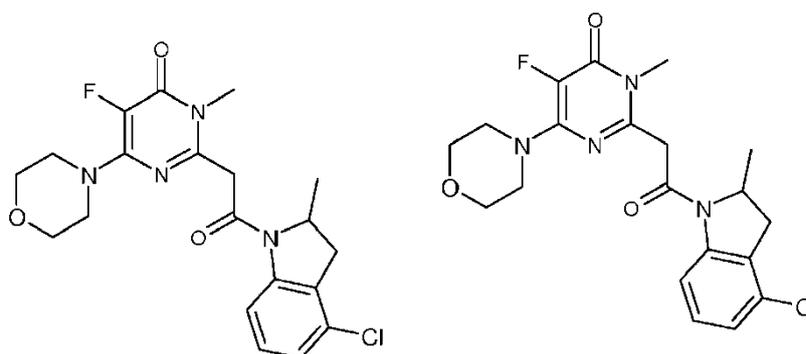
Espectro RMN ¹H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,28 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H); 2,69 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (m, 4 H); 3,52 a 3,66 (m, 8 H); 4,02 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,27 (d, *J*=16,9 Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 7,40 (t, *J*=8,5 Hz, 1 H); 7,89 (dd, *J*=7,6 y 12,2 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85; [M+H]⁺: m/z 423; [M-H]⁻: m/z 421

Poder de rotación: α_D = -44,9±0,9. C=2,387mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 28a y Ejemplo 29a: Síntesis de 5-Fluoro-2-[2-((+)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona y de 5-Fluoro-2-[2-((-)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



5 El 5-fluoro-2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 220 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 120 mg de 4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [que se puede preparar según la patente US 4,416,884 (1983)]. Después de la purificación se obtienen 151 mg de 5-fluoro-2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido que se separará sobre columna quiral en sus dos enantiómeros.

10 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,74 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,37 (m, 4 H); 3,50 a 3,62 (m, 8 H); 4,03 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,28 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,75 (m, 1 H); 7,13 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,90 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H)

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna:

15 Fase estacionaria: fase Whelk O1 SS, 5 μ m; fase móvil: Heptano (50%)/diclorometano (35%)/metanol (15%); caudal: 43 ml/min.

20 El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 81 mg de la 5-fluoro-2-[2-(+)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

25 Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,74 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,39 (m, 4 H); 3,51 a 3,62 (m, 8 H); 4,03 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 4,28 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 4,76 (m, 1 H); 7,13 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,90 (d ancho, $J=8,1$ Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,90; [M+H]⁺: m/z 421; [M-H]⁻: m/z 419

Poder de rotación: $\alpha_D = +85$. C=0,806mg/0,5 ml DMSO

35 El enantiómero levógiro se concentra para obtener 81 mg de la 5-fluoro-2-[2-((-)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

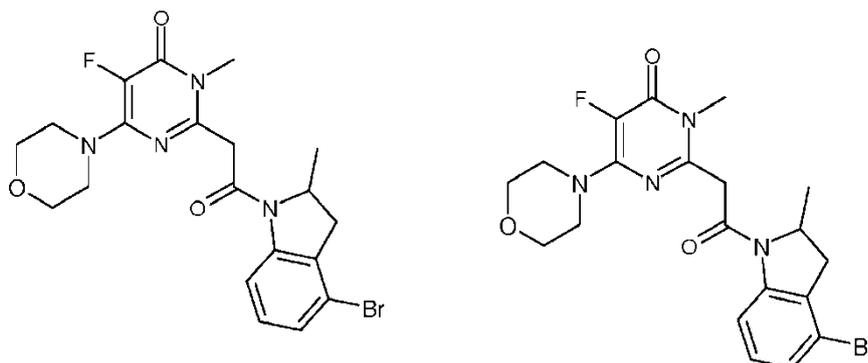
Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,73 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,39 (m, 4 H); 3,51 a 3,62 (m, 8 H); 4,03 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 4,28 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 4,76 (m, 1 H); 7,13 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,90 (d ancho, $J=8,1$ Hz, 1 H)

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,90; [M+H]⁺: m/z 421; [M-H]⁻: m/z 419

Poder de rotación: $\alpha_D = -83$. C=1,340mg/0,5 ml DMSO.

45 **Ejemplo 30a y Ejemplo 31a: Síntesis de 5-fluoro-2-[2-(+)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona y de 5-fluoro-2-[2-((-)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



La 5-fluoro-2-[2-(4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 200 mg de (5-fluoro-1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 8a y de 104 mg de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 4a). Después de la purificación se obtienen 154 mg de 5-fluoro-2-[2-(4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido que se separará sobre columna quiral en sus dos enantiómeros.

10 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,93; [M+H]⁺: m/z 465; [M-H]⁻: m/z 463

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna:

15 Fase estacionaria: Whelk injertado con Kromasil 5um; fase móvil: Heptano (50%)/diclorometano (30%)/metanol (10%)/etanol (10%); caudal: 43 ml /min.

20 El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 45 mg de la 5-fluoro-2-[2-(+)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

25 Espectro RMN 1H (500 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,31 (t, J=6,4 Hz, 3 H); 2,68 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (m, 4 H); 3,50 a 3,62 (m, 8 H); 4,03 (d, J=16,6 Hz, 1 H); 4,28 (d, J=16,6 Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 7,17 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=8,3 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,93; [M+H]⁺: m/z 465; [M-H]⁻: m/z 463

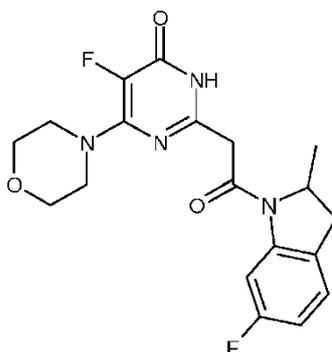
30 El enantiómero levógiro se concentra para obtener 54 mg de la 5-fluoro-2-[2-((-)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1 H (500 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,31 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 2,68 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,37 (m, 4 H); 3,50 a 3,63 (m, 8 H); 4,03 (d, J=16,6 Hz, 1 H); 4,28 (d, J=16,6 Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 7,17 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=8,3 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,93; [M+H]⁺: m/z 465; [M-H]⁻: m/z 463

Ejemplo 32a: 5-fluoro-2-[2-((-)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 123 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 62 mg de (+)-2-metil-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 6a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 84 mg de 5-fluoro-2-[2-((-)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

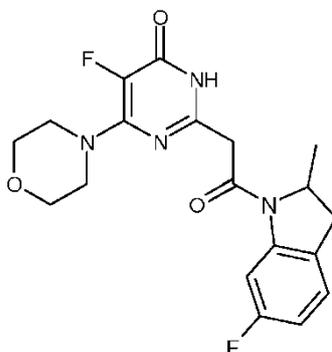
Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,26 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,67 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,27 a 3,38 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,53 a 3,65 (m, 8 H); 3,74 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,94 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 6,87 (ddd, $J=2,6$ y 8,3 y 9,2 Hz, 1 H); 7,29 (dd, $J=5,7$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,71 (d ancho, $J=11,0$ Hz, 1 H); 12,31 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación $\alpha_D = -65,5 \pm 1,3$. C=1,798mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 33a: 5-fluoro-2-[2-(+)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



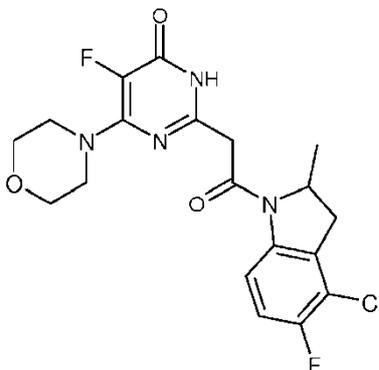
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 123 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en la etapa 2a del ejemplo 6a y de 62 mg de (-)-2-metil-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 6a). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 74 mg de 5-fluoro-2-[2-(+)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,26 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 2,67 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,25 a 3,38 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,52 a 3,66 (m, 8 H); 3,73 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H); 3,94 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 6,87 (ddd, $J=2,6$ y 8,3 y 9,2 Hz, 1 H); 7,29 (dd, $J=5,7$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,71 (d ancho, $J=11,0$ Hz, 1 H); 12,30 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: $\alpha_D = +72,1 \pm 1,3$. C=2,018mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 34a: 5-Fluoro-2-[2-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

5

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 91 mg (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio y de 55 mg de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol. Después de la purificación se obtienen 44 mg de 2-[2-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

10

Espectro RMN 1 H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,30 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,76 (d, $J=17,4$ Hz, 1 H); 3,41 (dd, $J=8,6$ y $17,4$ Hz, 1 H); 3,52 a 3,65 (m, 8 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 7,24 (t, $J=9,4$ Hz, 1 H); 7,90 (m ancho, 1 H); 12,31 (m extendido, 1 H)

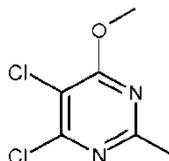
15

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,87; $[M+H]^+$: m/z 425; $[M-H]^-$: m/z 423

Ejemplo 35a: Síntesis de 5-Cloro-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**Etapa 1a:****4,5-Dicloro-6-metoxi-2-metil-pirimidina**

25



30

A una solución de 5 g de 2-metil-4,5,6-tricloro-pirimidina en 41 ml de THF enfriada a 5°C en un baño de hielo se añaden 1,37 g de metilato de sodio. Se retira el baño de hielo. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 18 horas. El medio de reacción se enfría a 5°C en un baño de hielo. Se añaden 20 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar 4,73 g de 4,5-dicloro-6-metoxi-2-metil-pirimidina en forma de un aceite incoloro que cristaliza cuyas características son las siguientes:

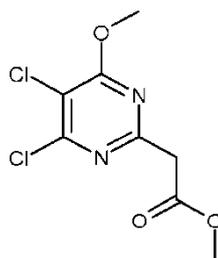
35 Espectrometría de masa: método B

Cl: $[M+H]^+$: m/z 193

Etapa 2a:

40

Éster metílico del ácido (4,5-dicloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético



A una solución de 4,7 g de 4,5-dicloro-6-metoxi-2-metil-pirimidina y 3,1 ml de cloroformiato de metilo en 65 ml de THF anhidro enfriada a -60°C en un baño de hielo seco/MeOH, se añaden, gota a gota, 61 ml de LDA 2M (THF).

5 El medio de reacción se agita a -60°C durante una hora.
El baño de enfriamiento se reduce para dejar que la temperatura suba a 22°C . El medio de reacción se agita a 22°C durante dos horas.

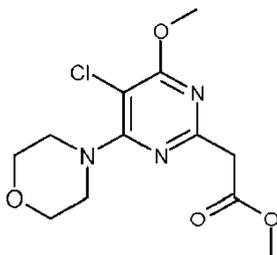
10 Se añaden 20 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: DCM para dar 4,08 g de éster metílico del ácido (4,5-dicloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en forma de un aceite amarillo brillante cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88; $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 251; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 249

20 **Etapa 3a:**

éster metílico del ácido (5-cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético



25 La solución de 4,08 g de éster metílico del ácido (4,5-dicloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en 35 ml de morfolina se agita a temperatura ambiente durante una hora y media. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 50 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 4,61 g de éster metílico del ácido (5-cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

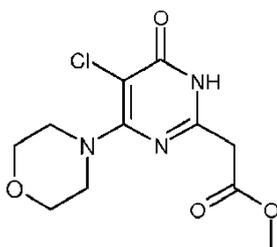
30 Espectrometría de masa: método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,87; $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 302

Etapa 4a:

Éster metílico del ácido (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético

40



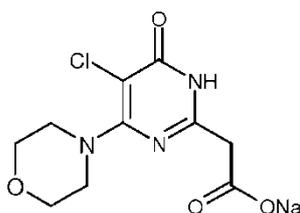
En un tubo microonda, se introducen, 500 mg de éster metílico del ácido (5-cloro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético y 5 ml de dioxano clorhídrico 4N. Después de 30 minutos de irradiación con microondas a una temperatura de 110°C bajo irradiación microondas, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge en éter etílico. El sólido formado se filtra para dar 414 mg de éster metílico del ácido (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,47; [M+H]⁺: m/z 288; [M-H]⁻: m/z 286; pico de base: m/z 254

Etapa 5a:

(5-Cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio



A una solución de 410 mg de éster metílico del ácido (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en 3,6 ml de THF se añaden 1,4 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 400 mg de (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio cuyas características son las siguientes:

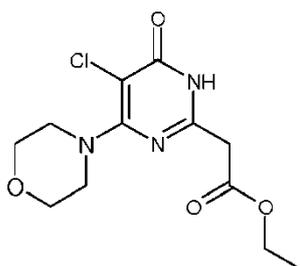
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,37; [M+H]⁺: m/z 274; [2M+H]⁺: m/z 547 (pico de base) [M-H]⁻: m/z 272; pico de base: m/z 228

Alternativamente, el compuesto (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio se puede obtener en dos etapas:

Etapa (5'a)a:

Éster etílico del ácido (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético

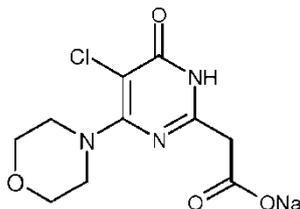


A una solución de 3,75 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo descrito en el ejemplo 6a (Etapa (2'a)a), en 50 ml de cloroformo se añaden 1,87 g de N-clorosuccinimida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 20 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 99/01 después 98/02 después 97/03 para dar 2,81 g de éster etílico del ácido (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,56; [M+H]⁺: m/z 302; [M-H]⁻: m/z 300; pico de base: m/z 254

Etapa (5'b)a:

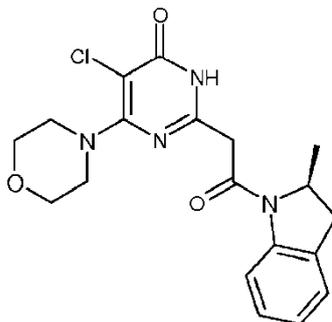
(5-Cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio

5 A una solución de 800 mg de éster etílico del ácido (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en 7,2 ml de THF se añaden 2,8 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 750 mg de (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio cuyas características son las siguientes:

10 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,37; [M+H]⁺: m/z 274; [2M+H]⁺: m/z 547 (pico de base) [M-H]⁻: m/z 272; pico de base: m/z 228

15 **Etapa 6a:**

5-Cloro-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

20 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 220 mg del (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio y de 110 mg de (S)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).

25 Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 99/01 después 98/02, después 97/03, se obtienen 99 mg de la 5-cloro-2-[2-((S)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

30 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,26 (d ancho, J=6,4 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (m, 1 H); 3,50 a 3,65 (m, 8 H); 3,76 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,97 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 7,05 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,95 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 12,42 (m extendido, 1 H)

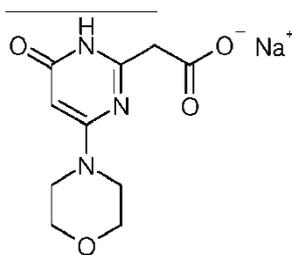
Espectrometría de masa: método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Poder de rotación: $\alpha_D = +74,1 \pm 1,4$. C=1,696mg/0,5 ml DMSO

40 **Alternativamente, el compuesto 5-cloro-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se puede obtener en tres etapas:**

Etapa (6'a):



A una solución de 10 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo descrito en el ejemplo 6a (Etapa (2'a)a) en 300 ml de tetrahidrofurano, se añaden 18,7 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava con acetato de etilo y se aclara varias veces con éter etílico. El sólido obtenido se seca entonces con un evaporador rotativo para dar 8,7 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 3,08 (s, 2 H); 3,38 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,61 (t, J=4,6Hz, 4 H); 5,08 (s, 1 H); 13,16 (s ancho, 1 H)

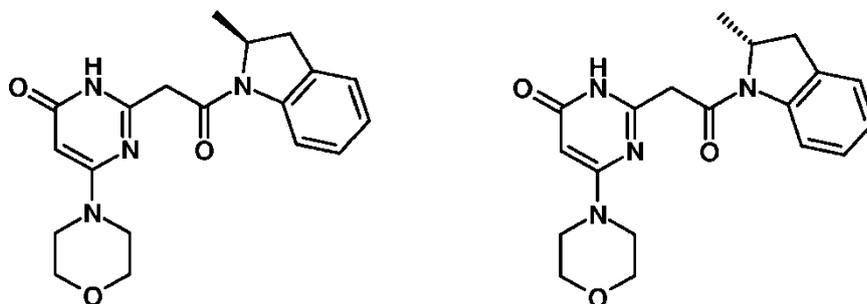
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,29;

[M+H]⁺: m/z 240; [M-H]⁻: m/z 238

Etapa (6'b)a:

Síntesis de 2-[2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la 2-[2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



La 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 510 mg de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol, de 487 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,308 ml de piridina y de 8 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen 400 mg de 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz):

1,26 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 2,65 a 2,72 (m, 1 H); 3,18 a 3,44 (m parcialmente oculto, 5 H); 3,54 a 3,63 (m, 4 H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,69 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H]⁺: m/z 355; [M-H]⁻: m/z 353

Punto de fusión (Kofler): 172°C

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna: columna quiral Chiralpak T304 20 μm (1080 g, 20 μm, 8/35 cm), eluyente: Acetonitrilo/Isopropanol: 90/10; caudal: 185 ml /min. Después de la purificación, se

obtiene como primer enantiómero, 160 mg de (+)-2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido amorfo rosa cuyas características son las siguientes:

5 Espectro RMN 1 H (400MHz): para este lote, las señales son anchas con: 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,44 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,69 (d, J=15,2 Hz, 1 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H]⁺: m/z 355; [M-H]⁻: m/z 353;

15 Poder de rotación: $\alpha_D = +65,0^\circ \pm 1,3$ (c=1,736 mg en 0,5 ml de metanol)

Después el segundo enantiómero, es decir: 143 mg de (-)-2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido amorfo blanco cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1 H (400MHz): para este lote, las señales son anchas con: 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,45 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,69 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

25 Espectrometría de masa: método A

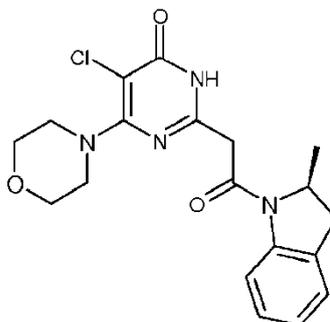
Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H]⁺: m/z 355; [M-H]⁻: m/z 353;

30 Poder de rotación: $\alpha_D = -72,8^\circ \pm 1,2$ (c=2,338 mg en 0,5 ml de metanol)

Etapa (6'c)a:

35 **5-Cloro-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



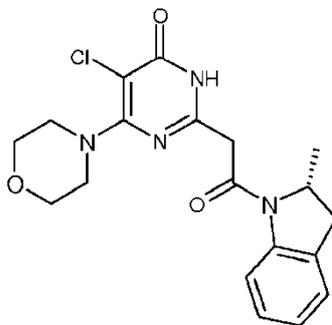
40 A una solución de 100 mg de 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en 4 ml de cloroformo se añaden 37,6 mg de N-clorosuccinimida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 5 ml de agua y 20 ml de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 99/01 después 98/02 después 97/03 para dar 69 mg de 5-cloro-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

45 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,26 (d ancho, J=6,4 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,38 (m, 1 H); 3,50 a 3,65 (m, 8 H); 3,76 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,97 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 7,05 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,95 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 12,42 (m extendido, 1 H)

50 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

55 Poder de rotación: $\alpha_D = +74,1 \pm 1,4$. C=1,696mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 36a: Síntesis de 5-Cloro-2-[2-((R)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

5

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a (Etapa 5a) a partir de 220 mg de (5-cloro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio y de 110 mg de (R)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).
 10 Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 99/01 después 98/02 después 97/03, se obtienen 100 mg de 5-cloro-2-[2-((R)-2-metil-4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,26 (d ancho, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,69 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,38 (m, 1 H); 3,50 a 3,65 (m, 8 H); 3,76 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,97 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 7,05 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,95 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 12,43 (m extendido, 1 H)

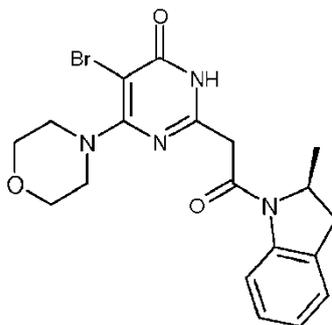
Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Poder de rotación: $\alpha_D = -79,4 \pm 1,4$. C=1,858mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 37a:

25

Síntesis 5-bromo-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

30 A una solución de 200 mg de 2-[2-((2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en 4 ml de cloroformo se añaden 100 mg de N-bromosuccinimida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 5 ml de agua y 30 ml de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, después se concentra bajo presión reducida. El residuo
 35 obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: gradiente diclorometano/metanol 99/01 a 96/04 para dar 93 mg de 5-bromo-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

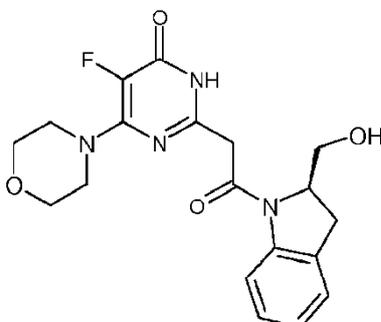
Espectro RMN 1H (400MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 1,27 (d, $J=5,9$ Hz, 3 H); 2,63 a 2,75 (m, 2 H); 3,53 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,77 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,97 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 7,05 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,95 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 12,42 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺: m/z 433; [M-H]⁻: m/z 431

Ejemplo 38a: 5-Fluoro-2-[2-(+)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



A una solución de 207 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 6 ml de DMF y 6 ml de piridina se añaden 198 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 105 mg de (-)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol (Ejemplo de referencia 8a). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, después se añade una mezcla de agua y de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 95/05 para dar 77 mg de 5-fluoro-2-[2-(+)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz, d en ppm, DMSO-d₆): 2,86 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 3,23 (m, 1 H); 3,38 (m, 1 H); 3,45 a 3,57 (m, 5 H); 3,63 (m, 4 H); 3,82 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 4,01 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 4,61 (m, 1 H); 5,13 (s ancho, 1 H); 7,03 (t, J=6,4 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,26 (d, J=7,1 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 12,25 (s ancho, 1 H)

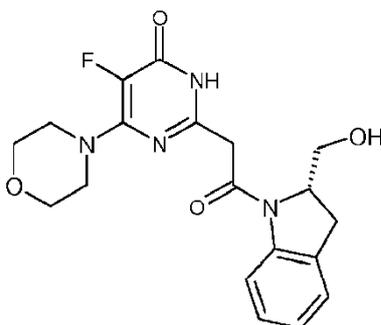
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,58;

[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Poder de rotación: $\alpha_D = PR = +79,1 \pm 1,4$. C=1,925mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 39a: 5-Fluoro-2-[2-((-)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



A una solución de 470 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 14 ml de DMF y 14 ml de piridina se añaden 471 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 258 mg de (+)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol (Ejemplo de referencia 8a). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después se añade una mezcla de agua y de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 95/05 para dar 280 mg de 5-fluoro-2-[2-((-)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz, d en ppm , DMSO-d6): 2,86 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,23 (m, 1 H); 3,36 (m, 1 H); 3,50 (dd, $J=6,8$ y $11,0$ Hz, 1 H); 3,55 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,82 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,01 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,60 (m, 1 H); 5,13 (s ancho, 1 H); 7,02 (m, 1 H); 7,16 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,26 (d, $J=7,1$ Hz, 1 H); 7,93 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 12,25 (s ancho, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

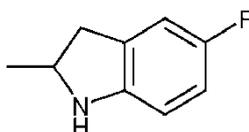
Tiempo de retención Tr (min) = 0,58;

10 $[M+H]^+$: m/z 389; $[M-H]^-$: m/z 387

Ejemplos de referencia para la preparación de los compuestos de la fórmula (1a)

Ejemplo de referencia 1a: 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

15 **Etapa 1a:**



20 A una solución de 5 g de 5-fluoro-2-metilindol en 60 ml de ácido trifluoroacético enfriada a 5°C, se añaden en cuatro veces 6,22 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos después cinco horas a temperatura ambiente.

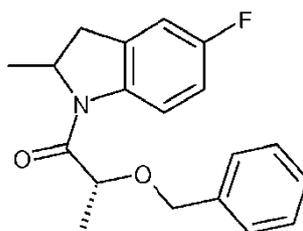
25 El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añaden 700 ml de agua helada, 150 ml de sosa al 31%, después 300 ml de acetato de etilo. Se agita a temperatura ambiente durante una hora. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 2,14 g de 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

30 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,24; $[M+H]^+$: m/z 152;

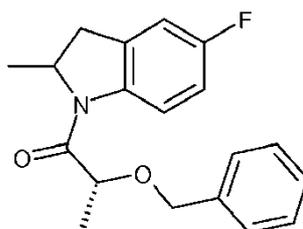
Etapa 2a:

35 **(R)-1-(5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A**



y

40 **(R)-1-(5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B**



45 A una solución de 4,17 g de ácido o-bencil-D-láctico en 17 ml de DMF y 3,43 ml de piridina se añaden 2,9 g de 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y 5,3 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida .

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano, después Heptano/acetato de etilo 95/05, después Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 2,8 g de (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,08;

[M+H]⁺: m/z 314

Y 2,63 g de (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

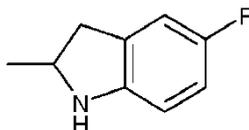
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,06;

[M+H]⁺: m/z 314; pico de base: m/z 242

Etapa (3a)a:

(+)-5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



A una solución de 2,8 g de (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en 28 ml de etanol se añaden 28 ml de ácido clorhídrico al 37%.

El medio de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas.

El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 260 ml de agua. Se añade la sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con 200 ml de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,29 g de (+)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

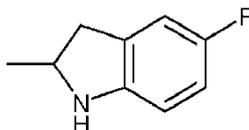
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,25; [M+H]⁺: m/z 152

Poder de rotación: $\alpha_D = +8,2 \pm 0,7$. C=1,801mg/0,5 ml DMSO

Etapa (3b)a:

(-)-5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



A una solución de 2,63 g (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B de en 26,5 ml de etanol se añaden 26,5 ml de ácido clorhídrico al 37%.

El medio de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas.

El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 250 ml de agua. Se añade la sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con 200 ml de diclorometano. Después de la decantación, se

seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,11g de (-)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,24; [M+H]⁺: m/z 152;

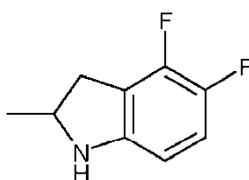
Poder de rotación: $\alpha_D = -7,9 \pm 0,4$. C=3,023mg/0,5 ml DMSO

10

Ejemplo de referencia 2a: 4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

Etapa 1a:

15 **4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**



20 A una solución de 4,5 g de 4,5-difluoro-2-metil-indol en 180 ml de ácido acético enfriada a 15°C, se añaden en 3 veces 5,07 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 15°C durante 30 minutos después 4 horas a temperatura ambiente.

25 El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añade agua helada. Se añade el amoniaco al 30% hasta PH = 9. Se extrae 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 para dar 4,4 g de 4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

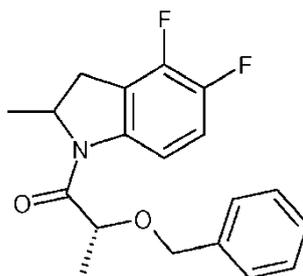
30 Espectrometría de masa: método A

30

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60; [M+H]⁺: m/z 170

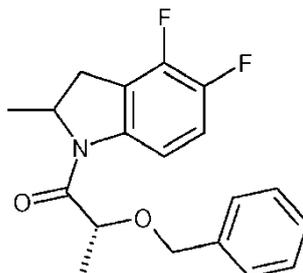
Etapa 2a:

35 **(R)-1-(4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A**



y

40 **(R)-1-(4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B**



Los productos se preparan siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 2a) a partir de 4,4 g de (4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y de 5,62 g de ácido o-bencil-D-láctico. Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 después 80/20, se obtienen 4,2 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,11; [M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

Poder de rotación: $\alpha_D = +41,6 \pm 0,9$. C = 2,266mg/0,5 ml DMSO

y 4,1 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

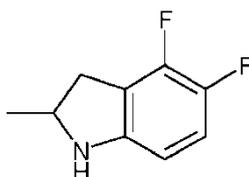
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,10; [M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

Poder de rotación: $\alpha_D = +120,1 \pm 1,8$. C = 2,252mg/0,5 ml DMSO

Etapa 3a:

(+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 3a) a partir de 4,2 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A y de 40 ml de ácido clorhídrico al 37%.

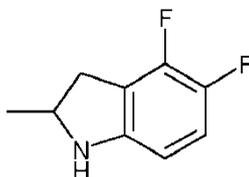
Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10, se obtiene 1,6 g de (+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,58; [M+H]⁺: m/z 170;

Etapa 3a:

(-)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

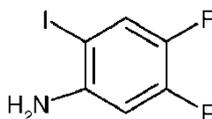


El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 3a) a partir de 4,1 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B y de 41 ml de ácido clorhídrico al 37%.

Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtiene 1,5 g de (-)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60; [M+H]⁺: m/z 170;

Ejemplo de referencia 3a: 2-metil-5,6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol**Etapa 1a:****5 4,5-Difluoro-2-yodo-anilina**

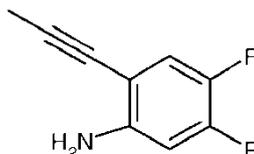
10 A una suspensión de 6,45 g de 3,4-difluoroanilina en 250 ml de agua, se añaden, a temperatura ambiente, 16,5 g de yodo y 6,3 g de bicarbonato de sodio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se añade una solución saturada de tiosulfato de sodio, después se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida para dar 12 g de 4,5-difluoro-2-yodo-anilina cuyas características son las siguientes:

15

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,90; [M+H]⁺: m/z 256; pico de base: m/z 297

20 Etapa 2a:**4,5-Difluoro-2-prop-1-ynil-fenilamina**

25

A una solución de 19 g de 4,5-difluoro-2-yodo-anilina en 150 ml de trietilamina, se añaden, a temperatura ambiente, 426 mg de yoduro de cobre (I) y 523 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La suspensión se enfría a -30°C en un baño de hielo seco/etanol. Por otro lado, se condensan 20 ml de propino por burbujeo en una trampa enfriada a -70°C con la ayuda de una mezcla de hielo seco/metanol. El propino se añade sobre la suspensión enfriada a -30°C. Se conserva el baño de enfriamiento. Se deja la temperatura subir hasta la temperatura ambiente durante la noche.

30

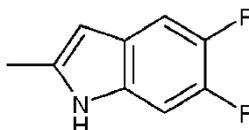
Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra in vacuo bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua y con acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/diclorometano 80/20 para dar 10,8 g de 4,5-difluoro-2-prop-1-ynil-fenilamina cuyas características son las siguientes:

35

Espectrometría de masa: método A

40

Tiempo de retención Tr (min) = 0,90; [M+H]⁺: m/z 168

Etapa 3a:**45 5,6-Difluoro-2-metil-indol**

50

A una solución de 10,8 g de 4,5-difluoro-2-prop-1-ynil-fenilamina en 100 ml de DMF, se añaden 246 mg de yoduro de cobre (I). El medio de reacción se calienta a reflujo durante una hora.

Después del enfriamiento, se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo bruto obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/diclorometano 90/10 para dar 7,2 g de 5,6-difluoro-2-metil-indol cuyas características son las siguientes:

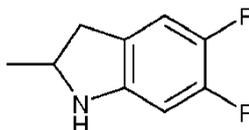
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94; [M-H]⁻: m/z 166

5

Etapa 4a:

5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



10

A una solución de 7,2 g de 5,6-difluoro-2-metilindol en 220 ml de ácido acético enfriada a 15°C, se añaden en 3 veces 8,11 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 15°C durante 30 minutos después 4 horas a temperatura ambiente.

15

El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añaden 900 ml de agua helada. Se añade el amoníaco al 30% hasta PH = 9. Se extrae 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 6,3 g de 5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

20

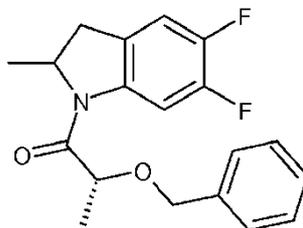
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,53; [M+H]⁺: m/z 170;

25

Etapa 5a:

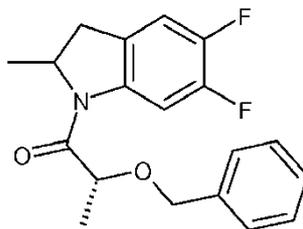
(R)-1-(5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A



30

y

(R)-1-(5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B



35

Los productos se preparan siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 2a) a partir de 6,3 g de (5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y de 6,8 g de ácido o-bencil-D-láctico. Después de la purificación sobre columna de sílice, se obtienen 6,45 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

40

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,11; [M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

45

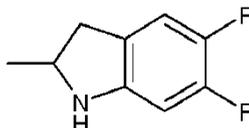
y 6,29 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,10; [M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

5 **Etapa (6a)a:**

(+)-5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



10 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 3a) a partir de 6,45 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A y de 64,5 ml de ácido clorhídrico al 37%.

15 Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtienen 2,7 g de (+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

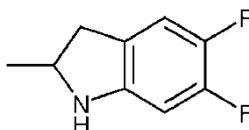
Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,53; [M+H]⁺: m/z 170;

Poder de rotación: $\alpha_D = +17,6 \pm 0,7$. C = 1,834mg/0,5 ml DMSO

25 **Etapa (6b)a:**

(-)-5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo referencia 1a (Etapa 3a) a partir de 6,29 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B y de 63 ml de ácido clorhídrico al 37%.

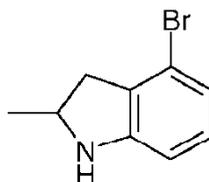
35 Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtienen 2,76 g de (-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,55; [M+H]⁺: m/z 170;

Poder de rotación: $\alpha_D = -6,7 \pm 0,6$. C = 1,832mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo de referencia 4a: 4-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



45 A una solución de 8,90 g de 4-bromo-2-metil-indol (que se puede preparar según la patente US2010/160647 A1, 2010) en 310 ml de ácido acético bajo argón enfriado a una temperatura próxima a los 14°C, se añaden progresivamente 7,99 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura próxima a los 14°C durante 15 minutos, después se deja calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en un matraz Erlenmeyer que contiene agua helada (200 ml) después el pH se lleva hasta 9 con una solución de amoníaco acuoso. El medio de reacción se extrae con diclorometano (2x200 ml) después se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se

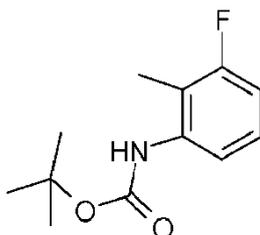
concentran en seco bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (90/10), se obtienen 5,92 g de 4-bromo-2-metil-indolina.

5 Ejemplo de referencia 5a: 4-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

Etapa 1 a

(3-fluoro-2-metil-fenil)-carbamato de *tert*-butilo

10



15 A una solución de 5 g de 3-fluoro-2-metil-anilina en 25 ml de tetrahidrofurano, se añaden 9,9 g de di-*tert*-butil-dicarbonato. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo agitación durante 16 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. Se tritura el resto en 20 ml de ciclohexano y el precipitado obtenido se filtra sobre vidrio sinterizado, se escurre y después se seca bajo presión reducida a 40°C. Se obtienen así 7,1 g de (3-fluoro-2-metil-fenil)-carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco brillante cuyas características son las siguientes:

20 Espectrometría de masa: EI: [M]⁺. m/z = 225

método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,04;

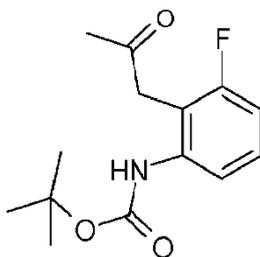
25

[M+H-tBu]⁺: m/z 170; mic de base m/z: 211

Punto de fusión (Kofler): 72°C

30 Etapa 2a

[3-fluoro-2-(2-oxo-propil)-fenil]-carbamato de *tert*-butilo



35

35 A una solución de 0,5 g de (3-fluoro-2-metil-fenil)-carbamato de *tert*-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano bajo argón y enfriada a -40°C, se añaden gota a gota 4,3 ml de una solución de sec-butil-litio 1,3 M en el ciclohexano/hexano 98/2 v/v manteniendo la temperatura entre -40°C y -30°C. La mezcla de reacción se enfría después a -50°C, después se añade una solución de 0,27 ml de N-metoxi-N-metil-acetamida en 4 ml de tetrahidrofurano gota a gota, manteniendo la temperatura entre -50°C y -40°C. Se deja después la mezcla calentarse hasta aproximadamente -10°C, después se agita a esta temperatura durante 0,5 horas. Después se trata con 5,6 ml de una solución de ácido clorhídrico 1 N, después se diluye con 20 ml de éter dietílico y se deja calentarse hasta temperatura ambiente bajo agitación durante 1 hora. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 40 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 3x40 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 30 g sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 90/10 v/v, a un caudal de 30 ml/min, después sobre un cartucho de 30 g sílice 15-40 µm, eluyendo con diclorometano puro, a un caudal de 30 ml/min. Se obtienen así 0,38 g de [3-fluoro-2-(2-oxo-propil)-fenil]-carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

50

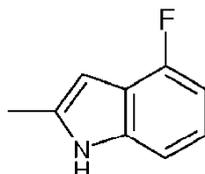
Espectrometría de masa: EI: [M]⁺. m/z = 267
 método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,93;

[M+Na]⁺: m/z 290;

Etapa 3a

4-fluoro-2-metil-indol



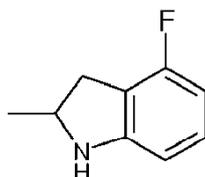
A una solución de 0,35 g de [3-fluoro-2-(2-oxo-propil)-fenil]-carbamato de *tert*-butilo en 13 ml de diclorometano anhidro a temperatura ambiente, se añaden 1,43 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 24h, después se diluye con 27 ml de diclorometano y se trata con 25 ml de una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5%. Después, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran en seco bajo presión reducida. Se obtienen así 0,19 g de 4-fluoro-2-metil-indol en forma de un aceite rojo oscuro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz, CDCl₃): 2,46 (s, 3 H); 6,30 (m ancho, 1 H); 6,74 (dd, *J*=7,9 y 10,6 Hz, 1 H); 7,02 (dt, *J*=4,9 y 7,9 Hz, 1 H); 7,08 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H); 7,95 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: EI: [M]⁺. m/z = 149

Etapa 4a

4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



A una solución de 2,87 g de 4-fluoro-2-metil-indol en 98 ml de ácido acético bajo argón enfrida a una temperatura próxima a 14°C, se añaden progresivamente 3,63 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se deja calentarse hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de agua y de hielo, después se trata con una solución de amoniaco al 28% hasta pH 9. La mezcla se extrae después dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre una columna de 300 g de sílice, eluyendo con un gradiente Heptano/acetato de etilo 100/0 a 90/10 v/v. Se obtienen así 2,19 g de 4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H); 2,49 (dd parcialmente oculto, *J*=7,6 y 15,7 Hz, 1 H); 3,08 (dd, *J*=9,0 y 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (m, 1 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 6,20 a 6,31 (m, 2 H); 6,90 (td, *J*=5,9 y 8,1 Hz, 1 H)

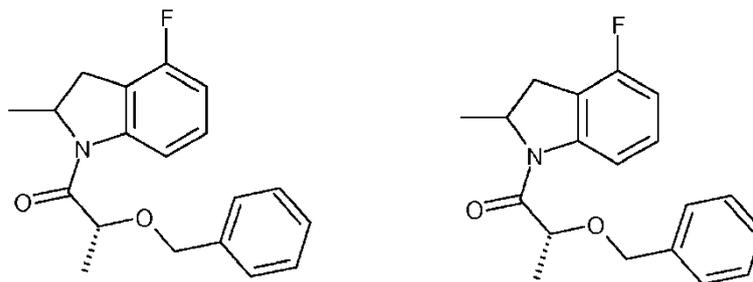
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,50;

[M+H]⁺: m/z 152

Etapa 5a

(R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero (A)

(R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero (B)

5 A una solución de 0,76 g de ácido o-bencil-D-láctico en 3,5 ml de dimetilformamida bajo argón, se añaden 0,69 ml de piridina y 1,05 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añaden 0,64 g de 4-fluoro-2-metil-indolina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, después se trata con 20 ml de agua y se extrae con 3x15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 15 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 90 g de sílice 15-40 μm , eluyendo con diclorometano puro, después sobre un cartucho de 100 g de sílice 15-40 μm , eluyendo con heptano puro, después con mezclas Heptano/acetato de etilo 95/5, después 90/10 v/v, a un caudal de 85 ml/min. Se obtienen así 0,33 g de diaestereoisómero (A) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite incoloro y 0,38 g de diaestereoisómero (B) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un sólido blanco. Un segundo ensayo en condiciones idénticas a partir de 1,85 g de ácido o-bencil-D-láctico y de 1,55 g de 4-fluoro-2-metil-indolina permite obtener 1,39 g de diaestereoisómero (A) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite incoloro y 1,34 g de diaestereoisómero (B) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un sólido blanco.

20 Los dos lotes de diaestereoisómero (A) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona se reúnen y se disuelven en 75 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra sobre papel después se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtienen así 1,66 g de diaestereoisómero (A) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite viscosos amarillo muy pálido cuyas características son las siguientes:

25 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 1,39 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,71 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,29 (dd parcialmente oculto, $J=8,8$ y 16,3 Hz, 1 H); 4,46 a 4,56 (m, 3 H); 4,75 (m, 1 H); 6,91 (t, $J=8,7$ Hz, 1 H); 7,19 a 7,37 (m, 6 H); 7,87 (m extendido, 1 H)

30 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,09;

35 $[M+H]^+$: m/z 314; $[M+Na]^+$: m/z 336; pico de base: m/z 242

Los dos lotes de diaestereoisómero (B) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona se reúnen y se disuelven en 75 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra sobre papel, después se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtienen así 1,70 g de diaestereoisómero (B) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

40 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 1,40 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H); 2,72 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H); 3,28 a 3,37 (m parcialmente oculto, 1 H); 4,40 a 4,57 (m, 3 H); 4,66 (m, 1 H); 6,90 (dt, $J=0,8$ y 8,8 Hz, 1 H); 7,20 a 7,39 (m, 6 H); 7,91 (m ancho, 1 H)

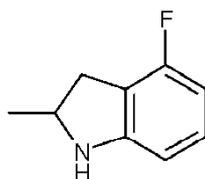
45 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,08;

50 $[M+H]^+$: m/z 314; $[M+Na]^+$: m/z 336; pico de base: m/z 242

Etapa (6a)**(+)-4-fluoro-2-metil-indolina**

55



5 A una solución de 1,66 g de diaestereoisómero (A) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en 200 ml de etanol absoluto, se añaden 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo agitación durante 40 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 250 ml de agua, se alcaliniza con sosa concentrada hasta pH 14, después la mezcla se extrae con 3x200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 μm , eluyendo con heptano puro después con una mezcla Heptano/acetato de etilo 95/5 a un caudal de 50 ml/min, después sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 μm , eluyendo con ciclohexano puro después con una mezcla ciclohexano/diclorometano 70/30, a un caudal de 50 ml/min. Se obtienen así 0,50 g de (+)-4-fluoro-2-metil-indolina en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,49 (dd parcialmente oculto, $J=7,6$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,08 (dd, $J=8,8$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (m, 1 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 6,21 a 6,28 (m, 2 H); 6,90 (dt, $J=5,9$ y 8,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

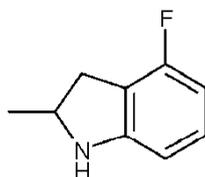
20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺: m/z 152

25 Poder de rotación: $\alpha_D = +40,8^\circ \pm 0,9$ (c = 2,223 mg en 0,5 ml de DMSO)

Etapa (6b)a

(-)-4-fluoro-2-metil-indolina



30 A una solución de 1,69 g de diaestereoisómero (B) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en 200 ml de etanol absoluto, se añaden 8,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo agitación durante 40 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 200 ml de agua, se alcaliniza con sosa concentrada hasta pH 14, después la mezcla se extrae con 3x200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 μm , eluyendo con ciclohexano puro, después con una mezcla ciclohexano/diclorometano 70/30, a un caudal de 50 ml/min. Se obtienen así 0,56 g de (-)-4-fluoro-2-metil-indolina en forma de un aceite amarillo muy pálido cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H); 2,49 (dd parcialmente oculto, $J=7,6$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,08 (dd, $J=9,0$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (m, 1 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 6,20 a 6,29 (m, 2 H); 6,90 (dt, $J=5,9$ y 8,1 Hz, 1 H)

45 Espectrometría de masa: método A

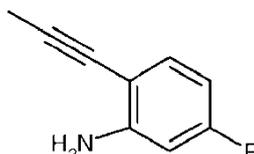
Tiempo de retención Tr (min) = 0,49;

50 [M+H]⁺: m/z 152

Poder de rotación: $\alpha_D = -33,7^\circ \pm 0,7$ (c = 2,741 mg en 0,5 ml de DMSO)

Ejemplo de referencia 6a: 6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

55

Etapa 1a:**5-Fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina**

5

A una solución de 5 g de 5-fluoro-2-yodo-anilina en 150 ml de trietilamina, se añaden, a temperatura ambiente, 121 mg de yoduro de cobre (I) y 148 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La suspensión se enfría a -30°C en un baño de hielo seco/etanol. Por otro lado, se condensan 10 ml de propino por burbujeo en una trampa enfriada a -70°C con la ayuda de una mezcla de hielo seco/metanol. El propino se añade sobre la suspensión enfriada a -30°C. Se conserva el baño enfriador. Se deja la temperatura subir hasta la temperatura ambiente durante la noche.

10

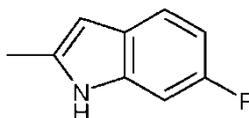
Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra in vacuo bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua y con acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 95/05 para dar 1,7 g de 5-difluoro-2-prop-1-inilfenilamina cuyas características son las siguientes:

15

Espectrometría de masa: método A

20

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84; [M+H]⁺: m/z 150;

Etapa 2a:**6-Difluoro-2-metil-indol**

25

A una solución de 1,7 g de 5-difluoro-2-prop-1-inil-fenilamina en 50 ml de DMF, se añaden 43 mg de yoduro de cobre (I). El medio de reacción se calienta a reflujo durante una hora.

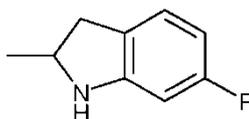
30

Después del enfriamiento, se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo bruto obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,1 g de 6-fluoro-2-metil-indol cuyas características son las siguientes:

35

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,89; [M+H]⁺: m/z 150;

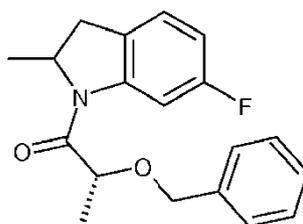
Etapa 3a:**6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**

45

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 2a (Etapa 1a) a partir de 1,4 g de 6-fluoro-2-metil-indol, de 51 ml de ácido acético y de 1,9 g de cianoborohidruro de sodio. Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtiene 1,33 g de 6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

50

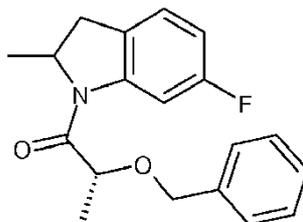
Etapa 4a:**(R)-1-(6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A**



y

(R)-1-(6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B

5



Los productos se preparan siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 2a) a partir de 1,33 g de (6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol) y de 2,1 g de ácido o-bencil-D-láctico. Después de la purificación sobre columna de sílice, se obtiene 1,3 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A cuyas características son las siguientes:

10

Espectrometría de masa: método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 1,09;

[M+H]⁺: m/z 314; pico de base: m/z 242

y 1,13 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20

Espectrometría de masa: método A

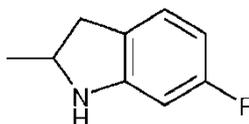
25 Tiempo de retención Tr (min) = 1,08;

[M+H]⁺: m/z 314; [M+Na]⁺: m/z 336;

pico de base: m/z 242

30 **Etapa (5a)a:**

(+)-6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



35

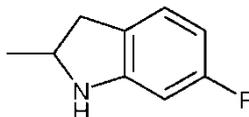
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 3a) a partir de 1,3 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A y de 13 ml de ácido clorhídrico al 37%.

40 Después del tratamiento, se obtienen 547 mg de (+)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

45 Tiempo de retención Tr (min) = 0,48; [M+H]⁺: m/z 152;

Poder de rotación: $\alpha_D = +35,0 \pm 0,7$. C=2,899mg/0,5 ml DMSO

Etapa (5b)a:**(-)-6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**

5

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1a (Etapa 3a) a partir de 1,13 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B y de 12 ml de ácido clorhídrico al 37%.

10

Después del tratamiento, se obtienen 540 mg de (R)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

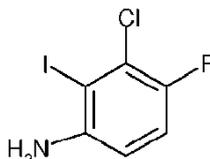
15

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48; [M+H]⁺: m/z 152;

Poder de rotación: $\alpha_D = -32,6 \pm 1,0$. C=1,506mg/0,5 ml DMSO

20 **Ejemplo de referencia 7a: 4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol****Etapa 1a:****3-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina**

25



A una suspensión de 50 g de 3-cloro-4-fluoroanilina en 800 ml de agua, se añaden, a temperatura ambiente, 113,3 g de yodo y 43,3 g de bicarbonato de sodio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

30

Se añade una solución saturada de tiosulfato de sodio, después se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 95/05 después 85/15 para dar 40,9 g de 5-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina cuyas características son las siguientes:

35

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 5,29 (s ancho, 2 H); 6,87 (d, J=6,9 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

40

Tiempo de retención Tr (min) = 0,99;

[M+H]⁺: m/z 272; pico de base: m/z 313

y 12,5 g de 3-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina cuyas características son las siguientes:

45

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 5,38 (s ancho, 2 H); 6,76 (dd, J=4,8 y 8,9 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=8,9 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

50

Tiempo de retención Tr (min) = 0,95;

[M+H]⁺: m/z 271

Etapa 2a:

55

3-cloro-4-fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina



5 A una solución de 9 g de 3-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina en 160 ml de trietilamina, se añaden, a temperatura ambiente, 364 mg de yoduro de cobre (I) y 470 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La suspensión se enfría a -30°C en un baño de hielo seco/etanol. Por otro lado, se condensan aproximadamente 20 ml de propino por burbujeo en una trampa enfriada a -70°C con la ayuda de una mezcla de hielo seco/metanol. El propino se añade sobre la suspensión enfriada a -30°C. Se conserva el baño enfriador. Se deja la temperatura subir hasta la temperatura ambiente durante la noche.

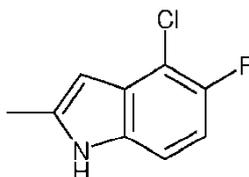
10 Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,76 g de 3-cloro-4-fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina, cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,92; [M+H]⁺: m/z 184; pico de base: m/z 149

Etapa 3a:

20 4-cloro-5-fluoro-2-metilindole



25 A una solución de 1,56 g de 3-cloro-4-fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina en 17 ml de DMF, se añaden 32 mg de yoduro de cobre (I). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 45 minutos.

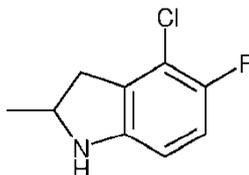
30 Después del enfriamiento, se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo bruto obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/tolueno 70/30 para dar 0,5 g de 4-cloro-5-fluoro-2-metilindol cuyas características son las siguientes:

30 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,01; [M-H]⁻: m/z 182

35 Etapa 4a:

4-Cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



40 A una solución de 700 mg de 4-cloro-5-fluoro-2-metilindol en 16 ml de ácido acético enfriada a 15°C, se añaden en una vez 719 mg de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 15°C durante 10 minutos después 90 minutos a temperatura ambiente.

45 El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añade agua helada. Se añade el amoniaco al 30% hasta PH = 9. Se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 683 mg de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

50 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75;

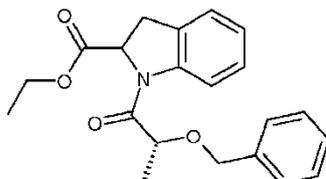
[M+H]⁺: m/z 186;

5

Ejemplo de referencia 8a: 2-Hidroximetil-2,3-dihidro-1H-indol

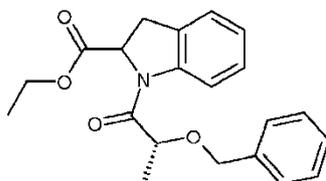
Etapa 1a:

10 **Éster etílico del ácido 1-((R)-2-Benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero A**



y

15 **Éster etílico del ácido 1-((R)-2-Benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico diaestereoisómero B**



20 A una solución de 12,6 g de ácido o-bencil-D-láctico en 30 ml de DMF y 10,6 ml de piridina se añaden 16,6 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida después 10 g de indolina-2-carboxilato de etilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida al 2/3 de volumen del medio de reacción. Se añaden acetato de etilo y agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: gradiente: Heptano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20, para dar 7,24 g de éster etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero A cuyas características son las siguientes:

25 Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 1,08;

[M+H]⁺: m/z 354; [M+Na]⁺: m/z 376 (pico de base)

35 y 7,5 g de éster etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

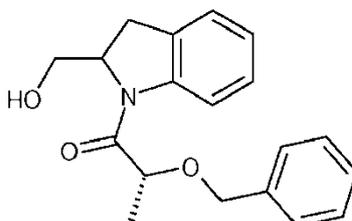
Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 1,06;

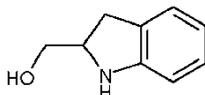
[M+H]⁺: m/z 354; [M+Na]⁺: m/z 376; pico de base: m/z 282

Etapa 2a:

45 **(R)-2-Benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero A**



y

(+)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol

5 A una solución de 3,31 g de éster etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero A en 7,5 ml de THF y 7,5 ml de etanol se añaden 1,04 g de borohidruro de sodio.

10 El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas.

Se añade diclorometano y agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano/acetato de etilo 50/50, para dar 0,98 g de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero A cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85;

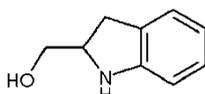
20 [M+H]⁺: m/z 312

y 1,65 g de (+)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

25 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,19;

30 [M+H]⁺: m/z 150

Etapa 3a:**(+)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol**

35 A una solución de 0,9 g de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero A en 9 ml de etanol y 9 ml de ácido clorhídrico al 37% se calientan a reflujo durante dos horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua. Se añaden sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 0,4 g de (+)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol cuyas características son las siguientes:

45 Espectrometría de masa: método A

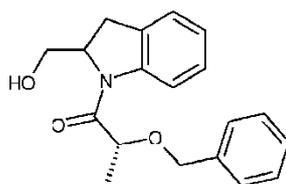
Tiempo de retención Tr (min) = 0,19;

[M+H]⁺: m/z 150

50 PR= +38,5+/-0,9. C=1,974mg/0,5 ml DMSO

Etapa 4a:**(R)-2-Benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero B**

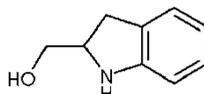
55



y

(-)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol

5



A una solución de 5,75 g de éster etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero B en 20 ml de THF se añaden 1,36 g de borohidruro de sodio.

10

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 10 ml de etanol y 0,4 g de borohidruro de sodio. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se añade diclorometano y agua.

15

Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: gradiente: diclorometano/metanol de 100/0 a 98/02, para dar 0,51 g de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero B cuyas características son las siguientes:

20

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82; [M+H]⁺: m/z 312

y 0,96 g de (-)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

25

Espectrometría de masa: método A

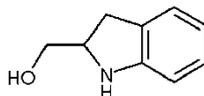
Tiempo de retención Tr (min) = 0,19; [M+H]⁺: m/z 150

30

PR= -38,9+/-0,8. C=2,255mg/0,5 ml DMSO

Etapa 3a:

35

(-)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol

A una solución de 117 mg de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero B en 1,2 ml de etanol y 1,2 ml de ácido clorhídrico al 37% se calientan a reflujo durante dos horas.

40

El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua. Se añade la sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 50 mg de (-)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol cuyas características son las siguientes:

45

Espectrometría de masa: método A

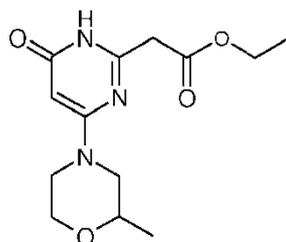
Tiempo de retención Tr (min) = 0,19;

50

[M+H]⁺: m/z 150

PR= -38,9+/-0,8. C=2,255mg/0,5 ml DMSO

55

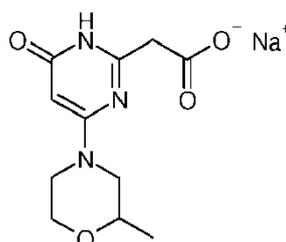
Síntesis de los compuestos de la fórmula (Ib):**Ejemplo 1b: Síntesis de N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida****5 Etapa 1 b: Síntesis del éster etílico del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético**

10 En un tubo microonda, se introducen 20 ml de etanol, 1,5 g de 2-metilmorfolina, 8,7 g de clorhidrato de 3-etoxi-3-
 iminopropanoato de etilo y 7,75 ml de N,N-diisopropiltilamina. Después de una hora de irradiación con microondas
 a una temperatura de 130°C bajo irradiación microondas, el medio de reacción se concentra bajo presión reducida.
 El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol: 97/03 para dar 0,8 g del
 15 éster etílico del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético en forma de un sólido beige
 cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,56;

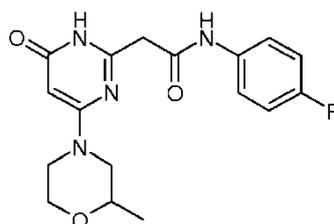
[M+H]⁺: m/z 282; [M-H]⁻: m/z 280

Etapa 2b: Síntesis de la sal de sodio del ácido [4-(2-metilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético

25 A una solución de 0,8 g de éster etílico del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético en 8
 ml de tetrahidrofurano, se añaden 1,8 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a
 temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El sólido obtenido se seca
 30 entonces con un evaporador rotativo para dar 0,7 g de la sal de sodio del ácido [4-(2-metilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-2-il]acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

35 [M+H]⁺: m/z 254; [M-H]⁻: m/z 252; pico de base: m/z 208

Etapa 3b: Síntesis de N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida

40 A una solución de 700 mg de sal de sodio del ácido [4-(2-metilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético en
 6,7 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 1,46 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, 6,7
 ml de piridina y 0,7 ml de 4-fluoroanilina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas,

después se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y acetato de etilo y se agita así durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra, se lava con diclorometano y con éter etílico para dar 300 mg de N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

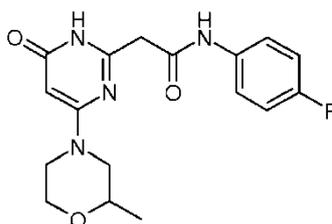
5 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,07 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 2,47 (dd, J=10,9 y 13,0Hz, 1 H); 2,80 (m, 1 H); 3,39 a 3,50 (m, 2 H); 3,58 (s, 2 H); 3,82 (dd, J=3,0 y 10,9 Hz, 1 H); 3,95 (m, 1 H); 4,04 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2 H); 7,58 (dd, J=5,4 y 8,9 Hz, 2 H); 10,19 (s ancho, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

10 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

[M+H]⁺: m/z 347; [M-H]⁻: m/z 345

15 **Ejemplo 2b: Síntesis de (+)-N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida**



20 La separación de los dos enantiómeros de la N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida (ejemplo 1b) (250 mg) se ha realizado por cromatografía quiral: Fase estacionaria: chiralpak AS 20µm; fase móvil: Heptano (80%)/EtOH (10%)/MeOH (10%); caudal: 140 ml /min.

25 El enantiómero levógiro se concentra para obtener 112 mg de la N-(4-fluorofenil)-2-[4-((-)-2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,66; [M+H]⁺: m/z 347; [M-H]⁻: m/z 345

Poder de rotación: $\alpha_D = -15,0 \pm 0,6$. C= 2,243mg/0,5 ml DMSO

35 El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 117 mg de la N-(4-fluorofenil)-2-[4-(+)-2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,07 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,47 (dd, J=10,9 y 13,0Hz, 1 H); 2,80 (m, 1 H); 3,39 a 3,50 (m, 2 H); 3,58 (s, 2 H); 3,82 (dd, J=3,5 y 10,9 Hz, 1 H); 3,95 (m, 1 H); 4,04 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2 H); 7,58 (dd, J=5,4 y 8,9 Hz, 2 H); 10,21 (s ancho, 1 H); 11,62 (m extendido, 1 H)

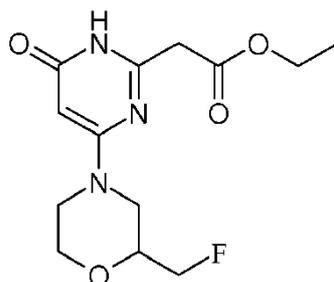
40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66; [M+H]⁺: m/z 347; [M-H]⁻: m/z 345

45 Poder de rotación: $\alpha_D = +16,2 \pm 0,7$. C=1,824mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 3b: Síntesis de 2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida

50 **Etapla 1b: Síntesis del éster etílico del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético**



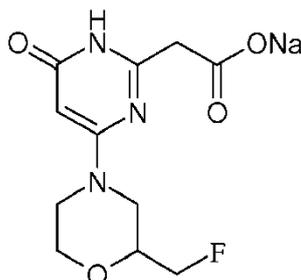
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la etapa 1b del ejemplo 1 b a partir de 1,5 g de clorhidrato de 2-fluorometilmorfolina (que se puede preparar según Yoshikazu J. *et al.* (J. Med. Chem.(1994), 37(17), 2791-2796; 1994) en lugar de la 2-metilmorfolina y de 5,6 g de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo. Se obtienen 700 mg del éster etílico del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

[M+H]⁺: m/z 300; [M-H]⁻: m/z 298

Etapa 2b: Síntesis de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético

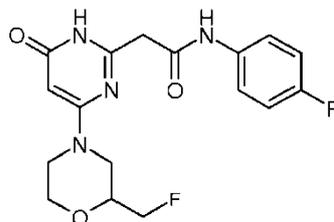


El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la etapa 2b del ejemplo 1b a partir de 700 mg de éster etílico del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-acético y 1,4 ml de sosa 2M. Se obtienen 670 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

[M+H]⁺: m/z 272; [M-H]⁻: m/z 270; pico de base: m/z 226

Etapa 3b: Síntesis de 2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la etapa 3b del ejemplo 1b pero a partir de 670 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético y de 762 mg de 4-fluoroanilina. Se obtienen 300 mg de 2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

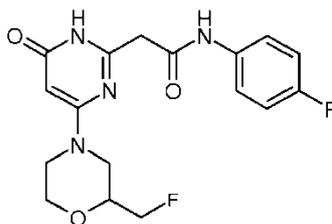
Espectro RMN 1H (400 MHz): 2,69 (dd, J=10,9 y 13,0 Hz, 1 H); 2,85 (m, 1 H); 3,49 (m, 1 H); 3,59 (s, 2 H); 3,64 (m, 1 H); 3,90 (dd, J=3,0 y 10,9 Hz, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 4,09 (m, 1 H); 4,44 (dm, J=47,5 Hz, 2 H); 5,24 (s, 1 H); 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2 H); 7,58 (dd, J=5,4 y 8,9 Hz, 2 H); 10,21 (s ancho, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,65;

[M+H]⁺: m/z 365; [M-H]⁻: m/z 363

10 **Ejemplo 4b: Síntesis de (+)-N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida**



15 La separación de los dos enantiómeros de N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida (215 mg) se ha realizado por cromatografía quiral:

Fase estacionaria: Chiralpak AS 20µm; fase móvil: Heptano (70%)/EtOH (20%)/MeOH (10%); caudal: 180 ml /min.

20 El enantiómero levógiro se concentra para obtener 74 mg de la (-)-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

25 Tiempo de retención Tr (min) = 3,05;

[M+H]⁺: m/z 365; [M-H]⁻: m/z 363

30 Poder de rotación: $\alpha_D = -14,3 \pm 0,6$ C=2,173 mg/0,5 ml /DMSO

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 97 mg de (+)-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1H (400 MHz): 2,69 (dd, J=10,9 y 13,0 Hz, 1 H); 2,85 (m, 1 H); 3,49 (m, 1 H); 3,59 (s, 2 H); 3,66 (m, 1 H); 3,90 (dd, J=3,5 y 10,9 Hz, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 4,09 (m, 1 H); 4,44 (dm, J=47,5 Hz, 2 H); 5,24 (s, 1 H); 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2 H); 7,58 (dd, J=5,4 y 8,9 Hz, 2 H); 10,22 (s ancho, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método B

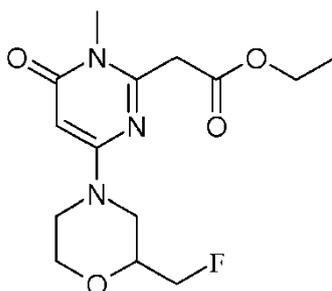
40 Tiempo de retención Tr (min) = 3,05;

[M+H]⁺: m/z 365; [M-H]⁻: m/z 363

45 Poder de rotación: $\alpha_D = +16,1 \pm 0,5$. C=3,046mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 5b: Síntesis de (+)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida

50 **Etapa 1b: Síntesis del éster etílico del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético**



5 En una mezcla de 1,5 g del éster etílico del ácido [4-(2-fluorometilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético en 35 ml de dioxano, se añaden 2,1 g de carbonato de cesio y 0,8 ml de yodometano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 horas.

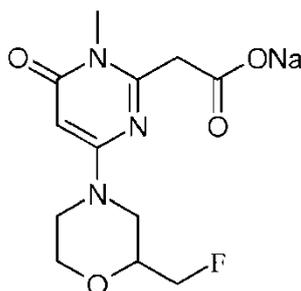
10 Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02 para dar 253 mg del éster etílico del ácido [4-(2-fluorometilmorfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60;

15 [M+H]⁺: m/z 314; [M-H]⁻: m/z 312

Etapa 2b: Síntesis de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



20 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la etapa 2b del ejemplo 1b a partir de 250 mg del éster etílico del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético y 0,6 ml de sosa 2M. Se obtienen 250 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético cuyas características son las siguientes:

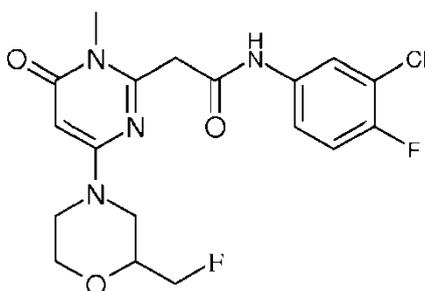
Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,38;

[M+H]⁺: m/z 286; [M-H]⁻: m/z 284; pico de base: m/z 240

Etapa 3b: Síntesis de (+)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometilmorfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida

35



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la etapa 3b del ejemplo 1b pero a partir de 250 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometilmorfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético y de 237 mg de 3-cloro-4-fluoroanilina. Se obtienen 97 mg de 2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 3,58;

[M+H]⁺: m/z 413; [M-H]⁻: m/z 411

La separación de los dos enantiómeros de la N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida (80 mg) se ha realizado por cromatografía quiral: Fase estacionaria: Chiralpak AS 20µm; fase móvil: Heptano (70%)/EtOH (20%)/MeOH (10%); caudal: 120 ml /min.

El primer enantiómero se concentra para obtener 36 mg de la (-)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79; [M+H]⁺: m/z 413; [M-H]⁻: m/z 411

El segundo enantiómero se concentra para obtener 36 mg de la (+)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

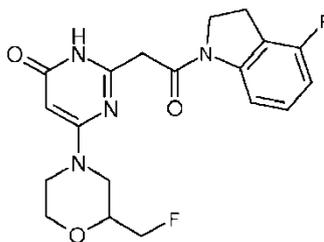
Espectro RMN 1 H (500 MHz): 2,67 (m, 1 H); 2,83 (m, 1 H); 3,34 (m parcialmente oculto, 3 H); 3,47 (m, 1 H); 3,62 (m, 1 H); 3,85 a 3,98 (m, 4 H); 4,07 (m, 1 H); 4,40 (dm, J=47,5 Hz, 2 H); 5,40 (s, 1 H); 7,38 (t, J=9,1 Hz, 1 H); 7,44 (m, 1 H); 7,89 (dd, J=2,2 y 6,6 Hz, 1 H); 10,44 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

[M+H]⁺: m/z 413; [M-H]⁻: m/z 411

Ejemplo 6b: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona



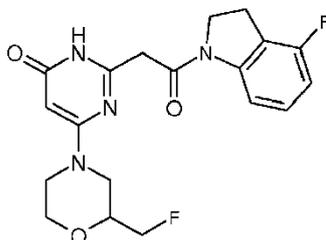
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en la etapa 3b del ejemplo 1b pero a partir de 670 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético y de 345 mg de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol. Se obtienen 161 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz): 2,70 (dd, J=10,6 y 12,8 Hz, 1 H); 2,87 (m, 1 H); 3,20 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,50 (m, 1 H); 3,67 (m, 1 H); 3,77 (s, 2 H); 3,90 (dd, J=3,5 y 10,6 Hz, 1 H); 3,96 (m, 1 H); 4,09 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 4,43 (dm, J=47,5 Hz, 2 H); 5,25 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,63 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Ejemplo 7b: Síntesis de (+)-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

5

La separación de los dos enantiómeros de la 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (157 mg) se ha realizado por cromatografía quiral en modo SFC: Fase estacionaria: Chiralpak AS-V 20 μ m; fase móvil: CO₂ (80%)/MeOH (20%)/TEA (0,1%); caudal: 300 ml /min.

10

El enantiómero levógiro se concentra para obtener 77 mg de la (-)-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15

Espectro RMN 1H (400 MHz): 2,69 (dd, J=10,6 y 12,8 Hz, 1 H); 2,85 (m, 1 H); 3,20 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,50 (m, 1 H); 3,64 (m, 1 H); 3,77 (s, 2 H); 3,90 (dd, J=3,5 y 10,6 Hz, 1 H); 3,97 (m, 1 H); 4,09 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 4,43 (dm, J=47,5 Hz, 2 H); 5,25 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,65 (m extendido, 1 H)

20

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77; [M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

25

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 97 mg de la (+)-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

30

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 2,69 (m, 1 H); 2,86 (m, 1 H); 3,19 (t, J=8,4 Hz, 2H); 3,51 (m, 1 H); 3,65 (m, 1 H); 3,77 (s, 2 H); 3,90 (dd, J=3,5 y 10,6 Hz, 1 H); 3,96 (m, 1 H); 4,09 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 4,43 (dm, =47,5 Hz, 2 H); 5,25 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,65 (m extendido, 1 H)

35

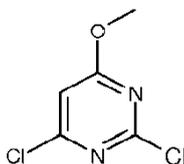
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Ejemplo 8b: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

40

Etapas 1b: Síntesis de 2,4-Dicloro-6-metoxi-pirimidina

45

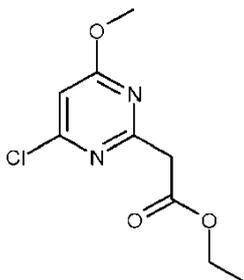
A una solución de 11 g de 2,4,6-tricloropirimidina en 140 ml de metanol enfriada a 0°C en un baño de hielo, se añaden, gota a gota, 3,24 g de metilato de sodio previamente disuelto en 13 ml de metanol. Se retira el baño de hielo. El medio de reacción se agita a 0°C durante 45 minutos, después el baño de enfriamiento se retira para dejar que la temperatura suba hasta la temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 30 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar un aceite que se deja cristalizar durante 24 horas a temperatura ambiente. El producto cristaliza en forma de agujas en medio de un aceite. Las agujas se separan para dar 3,94 g de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina cuyas características son las siguientes:

50

Espectrometría de masa: método A

El: [M]⁺. m/z = 178; pico de base: m/z = 148

Etapa 2b: Síntesis del éster etílico del ácido (4-Cloro-6-metoxipirimidin-2-il)-acético



5

A una solución de 7,4 g de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina y 4,5 ml de acetato de etilo en 100 ml de THF anhidro enfriada a -75°C en un baño de hielo seco/acetona, se añaden, gota a gota, 91,4 ml de litio bis(trimetilsilil)amida 1 M (THF).

10

El medio de reacción se agita a -75°C durante una hora.

El baño de enfriamiento se retira para dejar que la temperatura suba a 22°C. El medio de reacción se agita a 22°C durante una hora.

15

Se añaden 100 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 9,5 g de éster etílico del ácido (4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en forma de un aceite naranja cuyas características son las siguientes:

20

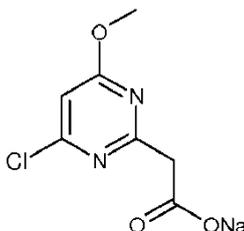
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,80;

[M+H]⁺: m/z 231;

25

Etapa 3b: Síntesis de la sal de sodio del ácido (4-metoxi-6-cloro-pirimidin-2-il)-acético

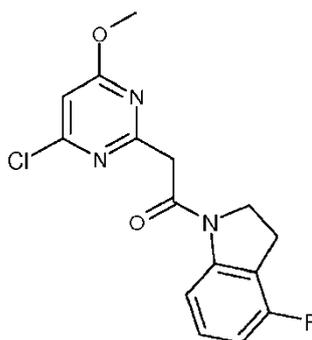


30

A una solución de 5,58 g de éster etílico del ácido (4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en 56 ml de THF se añaden 12,1 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 5,4 g de la sal de sodio del ácido (4-metoxi-6-cloro-pirimidin-2-il)-acético que se utilizará tal cual en la etapa siguiente.

35

Etapa 4b: Síntesis de 1-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-cloropirimidin-2-il)-etanona



A una solución de 5,4 g de la sal de sodio del ácido (4-metoxi-6-cloropirimidin-2-il)-acético en 50 ml de DMF y 4,3 ml de piridina se añaden 3,32 g de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol y 5,56 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden 200 ml de acetato de etilo, 100 ml de agua y ácido clorhídrico 1 N hasta PH=5-6. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El aceite obtenido se recoge con éter etílico. El sólido formado se filtra para dar 2,2 g de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-cloropirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido naranja cuyas características son las siguientes:

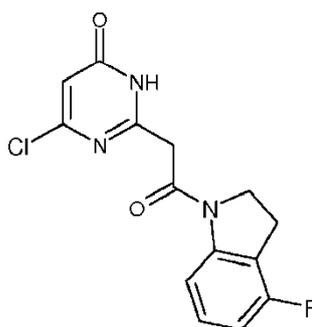
10 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,97;

[M+H]⁺: m/z 322; [M-H]⁻: m/z 320

15

Etapa 5b: Síntesis de 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-cloro-3H-pirimidin-4-ona



20 En un tubo microonda, se añaden 2 g de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-cloropirimidin-2-il)-etanona con 30 ml de acetonitrilo. Se añaden 3,1 g de KI y 2,4 ml de trimetilclorosilano. Después de la irradiación bajo microondas durante una hora a una temperatura de 100°C, el medio de reacción se diluye con 100 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente:

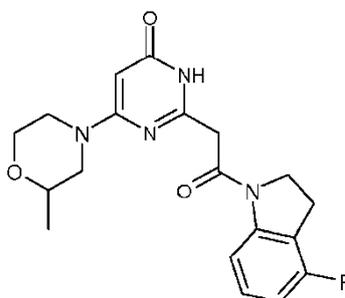
25 diclorometano/metanol 95/05 para dar 1,13 de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-cloro-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco.

Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,73;

[M+H]⁺: m/z 308; [M-H]⁻: m/z 306

35 **Etapa 6b: Síntesis de 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona**



40 La solución de 200 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-cloro-3H-pirimidin-4-ona en 2 ml de 2-metilmorfolina se calienta a 100°C durante 15 minutos. El medio de reacción se recoge con 10 ml de agua. El sólido formado se filtra y se lava con agua después se seca para dar 216 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

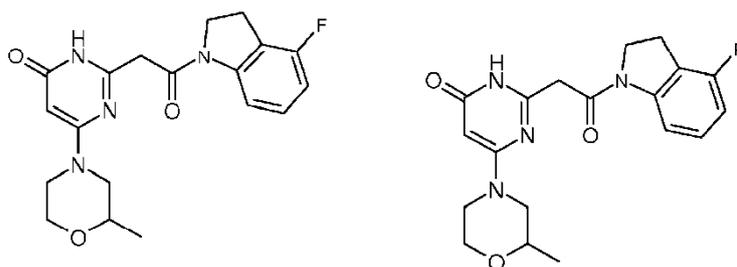
Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,06 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 2,47 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,80 (m, 1 H); 3,19 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,39 a 3,50 (m, 2 H); 3,76 (s, 2 H); 3,81 (m, 1 H); 3,93 (m, 1 H); 4,04 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

10 **Ejemplo 9b: Síntesis de (-)-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona y Ejemplo 10b: Síntesis de (+)-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona**



15 La separación de los dos enantiómeros de la 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (211 mg) se ha realizado por cromatografía quiral:

20 Fase estacionaria: Chiralpak AS-V 20µm; fase móvil: Heptano (50%)/EtOH (50%)/TEA (0,1%); caudal: 300 ml /min.

El enantiómero levógiro se concentra para obtener 100 mg de la (-)-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

25 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,06 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 2,48 (m partiellement masqué, 1 H); 2,80 (m, 1 H); 3,20 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,37 a 3,51 (m, 2 H); 3,77 (s, 2 H); 3,82 (m, 1 H); 3,94 (m, 1 H); 4,05 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,23 (s, 1 H); 6,87 (t, J=8,8 Hz, 1 H); 7,23 (m, 1H); 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,75;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

35 Poder de rotación: $\alpha_D = -10$ C=0,477mg/0,5 ml DMSO

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 85 mg de la (+)-N-(4-fluorofenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

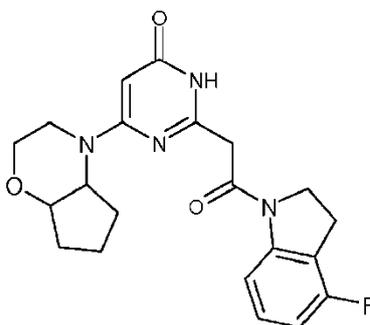
40 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,06 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 2,47 (m, 1 H); 2,80 (m, 1 H); 3,19 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,39 a 3,49 (m, 2 H); 3,77 (s, 2 H); 3,82 (m, 1 H); 3,94 (m, 1 H); 4,05 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 5,23 (s, 1 H); 6,87 (t, J=8,8 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

45 Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;
[M-H]⁻: m/z 371

Poder de rotación: $\alpha_D = +15$ ds el DMSO a 589nm C=0,388mg/0,5 ml

50 **Ejemplo 11 b: Síntesis de 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(hexahidro-ciclopenta[1,4]oxazin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona**



5 En una solución de 100 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-cloro-3H-pirimidin-4-ona en 5 ml de diisopropilotilamina se añaden 532 mg de clorhidrato de hexahidro-ciclopenta[1,4]oxazina. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 2 horas. El medio de reacción se recoge con 10 ml de agua. El sólido formado se filtra y se lava con agua, después se seca para dar 30 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(hexahidro-ciclopenta[1,4]oxazin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

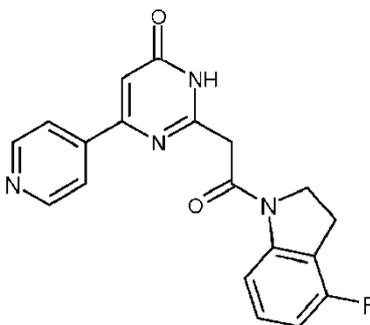
10 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,29 a 1,55 (m, 4 H); 1,75 (m, 1 H); 2,45 (m, 1 H); 2,78 (m, 1 H); 2,88 (m, 1 H); 3,19 (t, J=8,1 Hz, 2 H); 3,37 (m, 1 H); 3,62 (dt, J=3,4 y 11,5 Hz, 1 H); 3,76 (m, 3 H); 3,92 (td, J=3,4 y 11,5 Hz, 1 H); 4,19 (m, 2 H); 5,30 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,22(m, 1 H); 7,85 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,77 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

[M+H]⁺: m/z 399; [M-H]⁻: m/z 397

20 **Ejemplo 12b: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



25 En un tubo microonda, la mezcla de 59 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-cloro-3H-pirimidin-4-ona, 88 mg de éster pinacólico del ácido piridina-4-borónico, 32 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 0,26 ml de una solución de carbonato de cesio 1,5 M en 1,25 ml de dioxano se irradia con microondas durante una hora y media a 100°C. El medio de reacción se recoge con una mezcla de metanol, acetato de etilo y algunas gotas de agua. El sólido formado se filtra y se lava con agua, después se seca para dar 20 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

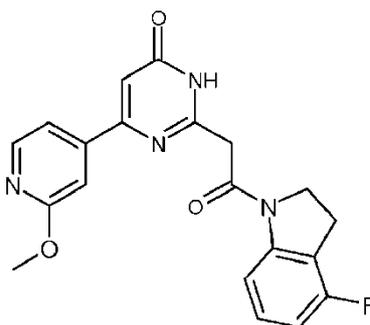
30 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 3,23 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 3,99 (s, 2 H); 4,28 (t, J=8,5Hz, 2 H); 6,88 (t, J=8,9 Hz, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,85 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=6,0Hz, 2 H); 8,69 (d, J=6,0 Hz, 2 H); 12,69 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,52;

[M+H]⁺: m/z 351; [M-H]⁻: m/z 349

40 **Ejemplo 13b: Síntesis de 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona**



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 12b a partir de 100 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-cloro-3H-pirimidin-4-ona y 160 mg de éster pinacólico del ácido 2-metoxipiridina-4-borónico. Se obtienen 75 mg de 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 3,23 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,88 (s, 3 H); 3,98 (s, 2 H); 4,27 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 6,88 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,00 (s, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,39 (s ancho, 1 H); 7,56 (d ancho, J=5,4 Hz, 1 H); 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,26 (d, J=5,4 Hz, 1 H); 12,66 (m extendido, 1 H)

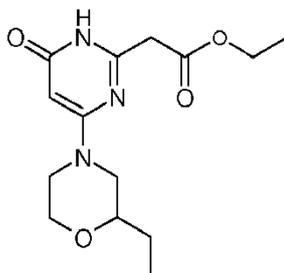
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 381; [M-H]⁻: m/z 379

Ejemplo 14b: Síntesis de (±)-2-[4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida

Etapla 1b: Síntesis del éster etílico del ácido [4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético



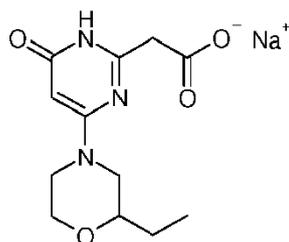
En un tubo microondas, se introducen 0,45 g de 2-etilmorfolina en 10 ml de etanol, 2,11 ml de N,N-diisopropiltilamina y 2,29 g de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo. Se calienta entonces el tubo bajo microondas a 130°C durante 1 hora, después se deja volver a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 90/05 se obtienen 550 mg del éster etílico del ácido [4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A,

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

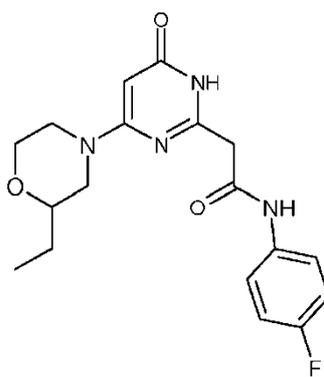
[M+H]⁺: m/z 296; [M-H]⁻: m/z 294

Etapla 2b: Síntesis de la sal de sodio del ácido [4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético



A una solución de 520 mg del éster etílico del ácido [4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético en 14 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,93 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente después se evapora al vacío. Se obtienen 420 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético en forma de un polvo amarillo que se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

Etapa 3b: (±)-2-[4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida



A una solución de 410 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acético en 4 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 4 ml de piridina, 472 mg de 4-fluoroanilina y 815 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 25 ml de agua, después se lleva el pH alrededor de 7 con una solución de ácido clorhídrico 2M. Se añaden 30 ml de acetato de etilo, después se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua y éter dietílico. Se obtienen así 300 mg de (±)-2-[4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida en forma de un polvo blanco roto cuyas características son las siguientes:

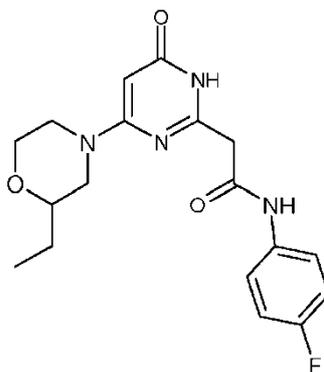
Espectrometría de masa: método C*

Tiempo de retención Tr (min) = 3,37;

[M+H]⁺: m/z 361; [M-H]⁻: m/z 359

C* = ZQ XBridge C18 2,5 μm 3 x 50 mm 900 μl/min 5 a 100% B(CH₃CN) con 0,1% HCO₂H en 5 min

Ejemplo 15b (+)-2-[4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida



5 La (\pm)-2-[4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida (ejemplo 14, etapa 3, 268 mg) se resuelve en sus dos enantiómeros por cromatografía quiral en fase Chiralpak AS-V (20 μ m, 6x35 cm), eluyente: Heptano/etanol: 60/40; caudal: 150 ml /min. Después de la elución, se reúnen las fracciones que contienen el segundo enantiómero que se evapora bajo presión reducida.

Se aísla el enantiómero dextrógiro, 93,6 mg: (+)-2-[4-(2-etilmorfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-N-(4-fluorofenil)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

10 Espectrometría de masa: método A

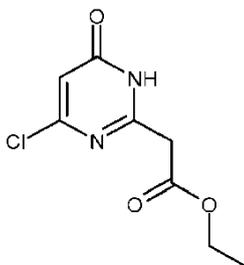
Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;

15 [M+H]⁺: m/z 361; [M-H]⁻: m/z 359

Poder de rotación: $\alpha_D = +12^\circ$ (c = 1,330 mg en 1 ml de metanol, 589nm)

20 **Ejemplo 16b: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-d8-morfolin)-4-il-3h-pirimidin-4-ona**

Etapla 1b: Síntesis del éster etílico del ácido (4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acético

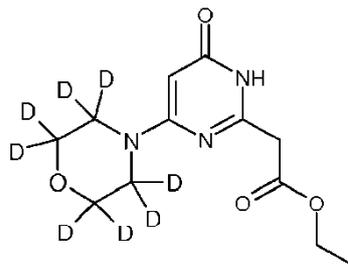


25 En un autoclave de 1000 ml, se introducen 33 g del éster etílico del ácido (4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético, (ejemplo 8b etapa 2b), 750 ml de acetonitrilo, después se añaden 71,2 g de yoduro de potasio y 55,85 ml de trimetilclorosilano; se obtiene una solución heterogénea anaranjada que se agita calentando bajo presión de 10 bares de argón a 100°C durante 2 horas. Se saca el medio de reacción, después se filtra el insoluble, se lava con 3 veces, aproximadamente, 100 ml de AcOEt, se concentra el filtrado hasta la obtención de un residuo pastoso que se recoge en 500 ml de agua. Después de la agitación, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 350 ml de acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con 500 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF, se concentra al vacío. El compuesto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μ M) eluyendo con una mezcla de (2/8 v/v) AcOEt/n-Heptano. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. Se aísla un sólido que se tritura en el óxido de diisopropilo, se filtra sobre vidrio sinterizado y se seca. El éster etílico del ácido (4-Cloro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético se aísla en forma de un sólido beige. 25,2 g; rendimiento 81%

LCMS ES+ DMSO Tr 0,71 min;

40 [MH⁺] m/z=217

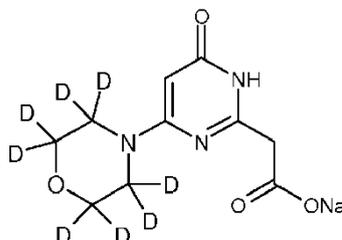
Etapla 2b: Síntesis del éster etílico del ácido (4-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8)-Morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético



45 En el matraz de tres bocas se colocan 1,8g del éster etílico del ácido (4-Cloro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético 1 g de morfolina D8 (CAS, 342611-02-3), en 35 ml de dioxano; Se añaden 1,4 ml de TEA a temperatura ambiente, se agita calentando a 85°C durante 20 horas. Se concentra al vacío y se recoge el residuo en 200 ml de CH₂Cl₂, se

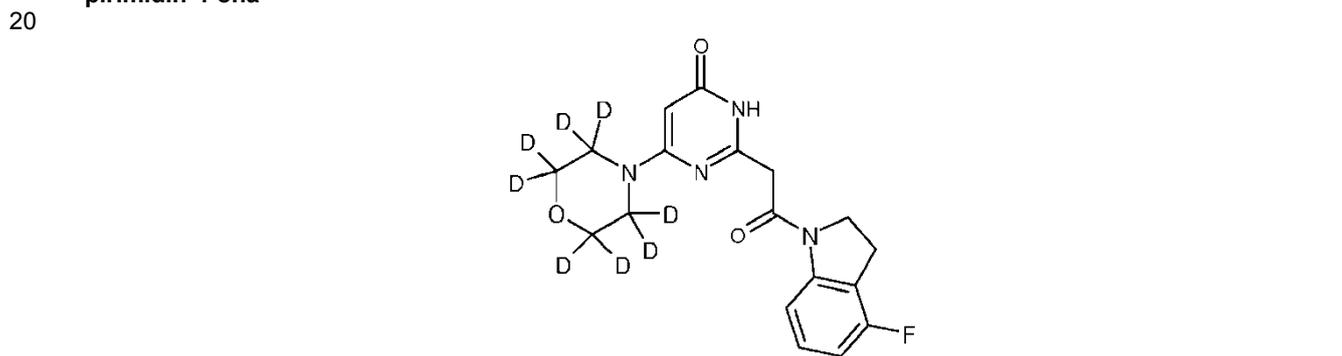
lava con 100 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF, se concentra al vacío. El sólido obtenido se tritura en 25 ml de agua en presencia de 1 ml de acetato de etilo, se filtra sobre VF, se aclara con óxido de diisopropilo y se seca al aire. Se aísla el éster etílico del ácido (4-(2,2,3,3,5,5,6,6,-D8)-Morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético 1,7g rendimiento 74%, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

5 **Etapa 3b: Síntesis de la sal de sodio del ácido (4-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-Morfolin)-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético**



10 En un matraz se colocan 2,75g del éster etílico del ácido (4-(2,2,3,3,5,5,6,6,-D8)-Morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en 80 ml de THF, después se añaden 5 ml de sosa 2M. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente (20°C) durante 6 días. El sólido formado se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Los dos sólidos así obtenidos se reúnen y se lavan con éter de petróleo y se secan al vacío. Se aísla la sal de sodio del ácido (4-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-Morfolin)-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético. 1,45g, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente. (LCMS ES+ Tiempo de retención Tr (min) = 2,08; [M+H]⁺: m/z 248 (ácido correspondiente))

15 **Etapa 4b: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-d8-morfolin)-4-il-3h-pirimidin-4-ona**

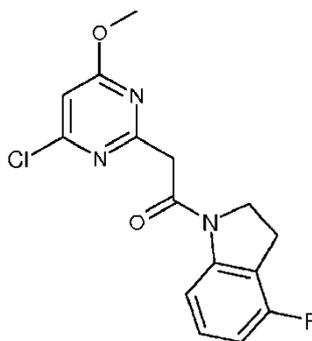


25 En un matraz, se colocan 300mg de la sal de sodio del ácido (4-(2,2,3,3,5,5,6,6-d8-Morfolin)-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en suspensión en 3 ml de dimetilformamida y 2 ml de piridina, después se añaden 277mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 168 mg de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente (20°C) durante una noche, después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en 40 ml de agua y 5 ml de acetato de etilo y se agita durante 10 minutos. El sólido formado se filtra, se escurre y se seca bajo presión reducida a temperatura ambiente (20°C). Se aíslan 250 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-d8-morfolin)-4-il-3h-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

30 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 3,20 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,76 (s ancho, 2 H); 4,21 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,6 Hz, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

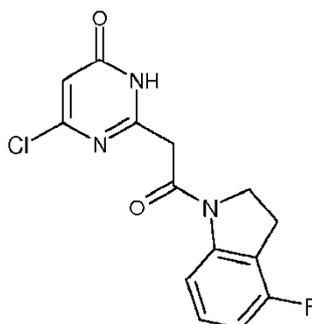
35 **Ejemplo 17b: Síntesis de 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona**

Etapa 1b: Síntesis de 2-(4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona



5 En un matraz de 100 ml que contiene 5,44g de la sal de sodio del ácido (4-metoxi-6-cloro-pirimidin-2-il)-acético, (ejemplo 8b, etapa 3b) se añaden 50 ml de dimetilformamida, 4,3 ml piridina y 5,6g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente (20°C) después se añaden 3,3g de 4-fluoro dihidro indol. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden al medio de reacción acetato de etilo y se lava con una mezcla agua/HCl 2N. Se extrae con acetato de etilo, se lava 3 veces con una mezcla agua/HCl 2N después con agua. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El sólido obtenido se tritura con éter etílico después se filtra y se seca. Se aísla la 2-(4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (2,2 g) rendimiento 28% (LCMS ES+ Tiempo de retención Tr (min) = 1,35; [M+H]⁺: m/z 322).

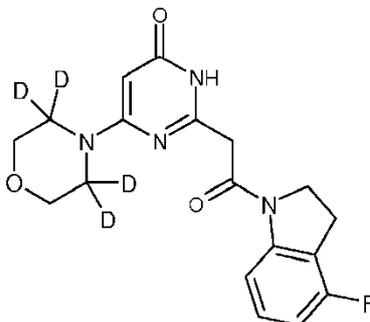
Etapa 2b: Síntesis de 2-(4-Cloro-6-oxo-pirimidin-2-il)-1-(4-fluoro-2,3-dihidroindol-1-il)-etanona



15 En un reactor adaptado para el calentamiento bajo microondas, se colocan 2g de 2-(4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (ejemplo 17b, etapa 1b), el yoduro de potasio (3,1g), 30 ml de acetonitrilo y 2,03g de trimetilclorosilano. Se cierra el reactor y se irradia durante 30 minutos a 100°C después se deja toda la noche a T.A. El medio de reacción se diluye con AcOEt y después se lava dos veces con agua después con salmuera. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice. Se eluye después con diclorometano /metanol (de 100/0 a 95/5). Las fracciones que contienen lo esperado son evaporadas bajo presión reducida. El compuesto obtenido se tritura en metanol, se filtra y se seca. Se aísla 2-(4-Cloro-6-oxo-pirimidin-2-il)-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (1,13g) rendimiento = 59%.

(LCMS ES+ Tiempo de retención Tr (min) = 1,04; [M+H]⁺: m/z 308)

30 **Etapa 3b: Síntesis de 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



Se introduce en el matraz de tres bocas bajo argón, 100 mg de 2-(4-Cloro-6-oxo-pirimidin-2-il)-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona, 62 mg de 3,3,5,5-D4-Morfolina (preparada según el documento WO2009/23233), 2 ml de DMSO, después 113 µl de TEA a temperatura ambiente y se agita calentando a 85°C durante 20 horas. Se vierte sobre 20 ml de solución saturada en NaCl, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 20 ml de CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol amoniacoal 7M (95/5, v/v). Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. El compuesto obtenido se tritura en AcOEt, se filtra, se seca a temperatura ambiente (20°C). Se aísla 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3h-pirimidin-4-ona (25mg).

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 3,20 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,59 (s, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,21 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,22 (dt, J=6,0 y 8,7 Hz, 1 H); 7,84 (d, J=8,7 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

LCMS: Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

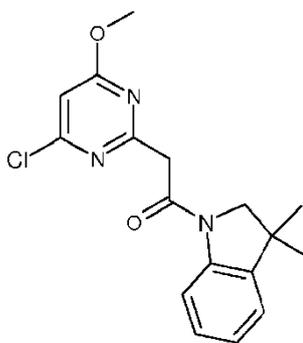
- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 µm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,68; [M+H]⁺: m/z 363; [M-H]⁻: m/z 361

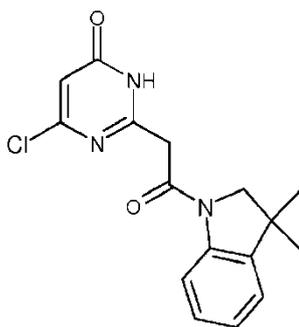
Ejemplo 18b: Síntesis de 2-[2-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona

Etapa 1b: Síntesis de 2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona



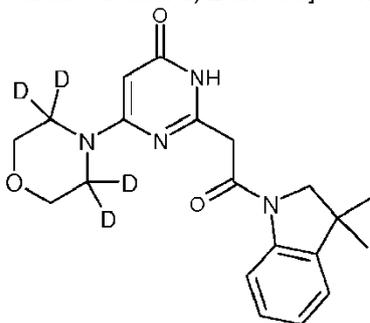
En un matraz de tres bocas, se introducen 0,5 g de la sal de sodio del ácido (4-metoxi-6-cloro-pirimidin-2-il)-acético (ejemplo 8b, etapa 3b), 0,33 g de 3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-indol (CAS 1914-02-9) 0,4 ml de piridina y 5 ml de dimetilformamida para obtener una solución homogénea marrón. Se añaden 512mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, se agita hasta la temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentra en evaporador rotatorio al vacío, se añaden 40 ml de agua, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 25 ml de diclorometano, se lava con 50 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF. El compuesto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (40-63µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 98/2. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida. Se aísla la 2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona: 0,3 g de aceite amarillo. Rendimiento 41% que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 2b: Síntesis de 6-Cloro-2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona



5 Se introduce en un reactor adaptado para la irradiación microondas 106 mg de 2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona, 4 ml de acetonitrilo, después se añaden 0,45 g de yoduro de potasio y 347 μ l de trimetilclorosilano. La solución heterogénea anaranjada se agita y se irradia a 100°C durante 1 hora. Se recoge en 25 ml de agua, se agita, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 25 ml de AcOEt, se lava con 25 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF y se concentra al vacío. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice eluyéndose con (2,5/97,5) metanol/diclorometano. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida. Se aísla y caracteriza la 6-Cloro-2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona: 0,20 g en forma de un sólido amarillo. rendimiento 70%. (LCMS ES+ Tiempo de retención Tr (min) = 1,19; [M+H]⁺: m/z 318)

Etapa 3b: Síntesis de 2-[2-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona



15 Se introducen en el matraz de tres bocas bajo argón, 280 mg de 6-Cloro-2-[2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona, 169 mg de 3,3,5,5-D₄-Morfolina (preparada según el documento WO2009/23233), 5 ml de DMSO, después 307 μ l de TEA a temperatura ambiente; el medio de reacción se agita calentando a 85°C durante 20 horas. Se vierte sobre 20 ml de solución saturada en NaCl, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 20 ml de diclorometano, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF, se concentra al vacío. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μ m) eluyendo con una mezcla 2,5/97,5 de MeOH /diclorometano. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan bajo presión reducida. Se aísla y caracteriza la 2-[2-(3,3-Dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona, (45 mg) en forma de un sólido rosado, rendimiento 14%

Condiciones cromatográficas:

- columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95:5% de B

Resultados analíticos:

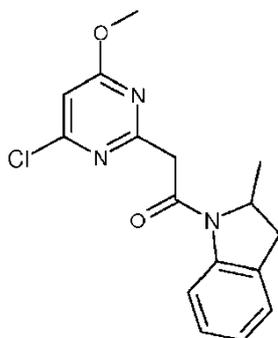
Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

40 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,31 (s, 6 H); 3,58 (s, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 3,91 (s, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 8,00 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

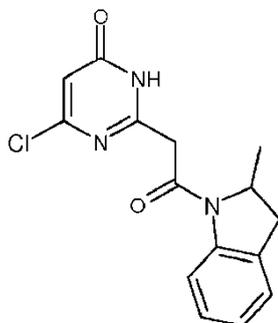
Ejemplo 19b: Síntesis de (+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona y ejemplo 20b: (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,6,6-morfolin-D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona

5 **Etapla 1b: Síntesis de 2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona**



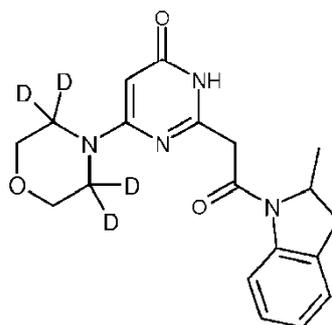
10 Se introducen en el matraz de tres bocas bajo argón, 4 g de la sal de sodio del ácido (4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético (ejemplo 8b, etapa 3b), 2,6 g de 2-Metilindolina (6872-06-6, Aldrich) en 3 ml de piridina y 60 ml de DMF. La solución heterogénea obtenida se agita a temperatura ambiente (20°C) después se añade el clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y se mantiene la agitación durante 20 horas. Se concentra en evaporador rotatorio al vacío, se añaden 100 ml de agua, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 50 ml de diclorometano, se lava con 50 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF. El compuesto obtenido se
15 cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μm) eluyendo con diclorometano. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. El compuesto obtenido se tritura con éter di-isopropílico, se filtra, se seca a 20°C. Se aísla la 2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona (2,6 g) en forma sólida (Rendimiento 46%) que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

20 **Etapla 2b: Síntesis de 6-Cloro-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5H-pirimidin-4-ona**



25 Se introducen en un reactor adaptado a las irradiaciones microondas, 1,3g de 2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en 20 ml de acetonitrilo; 2 g de yoduro de potasio y 1,7 ml de trimetilclorosilano. La solución heterogénea se agita calentando con microondas a 100°C durante 90 minutos. Se recoge en 25 ml de agua, se agita, se extrae por acetato de etilo, se lava con 25 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF y se concentra al vacío. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (90/10, v/v). Las fracciones que contienen el
30 compuesto esperado se reúnen y se evaporan. El compuesto obtenido se tritura en una mezcla de acetato de etilo, de éter di-isopropílico, se filtra y se seca a temperatura ambiente (20°C). Se aísla la 6-Cloro-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido beige (2,2g) rendimiento 89%.

35 **Etapla 3b: Síntesis de (±)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,6,6-morfolin-D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



En un matraz de tres bocas, se introducen 304 mg de 6-Cloro-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5H-pirimidin-4-ona, 191 mg de 3,3,5,5-D4-Morfolina (preparada según el documento. WO2009/23233) en 10 ml de Dioxano. Se añaden 350 µl de TEA a temperatura ambiente, se agita calentando a 85°C durante 20 horas. Se concentra al vacío la mezcla de reacción, se recoge en 20 ml de diclorometano, se añaden 10 ml de solución saturada en NaCl, se decanta, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF y se concentra al vacío. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 µm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/5, v/v). Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. El compuesto obtenido (±)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,6,6-morfolin-D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona (0,22 g) se resuelve en sus dos enantiómeros en la etapa siguiente.

El compuesto racémico (±)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona obtenido anteriormente se separa sus dos enantiómeros por cromatografía quiral sobre una columna que contiene 1,08 kg de fase estacionaria Chiralpak AY 20µm, 7,7x35 cm, lote KLB001, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y de isopropanol (90/10 v/v) a 200 ml/min. Las fracciones que contienen los enantiómeros se reúnen y se evaporan.

El primer enantiómero (+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona se aísla (70,6mg) y se caracteriza (+81°, c=1,422mg/0,5 ml DMSO, 589nm).

Espectrometría de masa: Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 µm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml/min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69; [M+H]⁺: m/z 359; [M-H]⁻: m/z 357

Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,26 (d ancho, J=6,4 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,5 Hz, 1H); 3,28 a 3,44 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,59 (s, 4 H); 3,72 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,9Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,8Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

Se aísla el segundo enantiómero (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona (78,4 mg) (-67,9°, c=1,609 mg/0,5 ml DMSO, 589nm)

Espectrometría de masa:

Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 µm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C

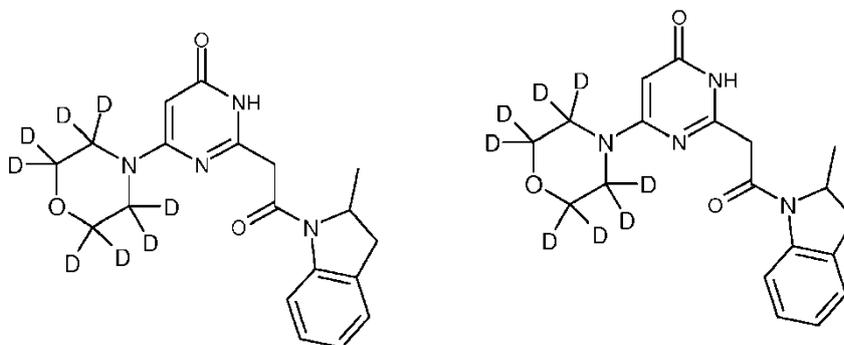
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

5 Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69;

[M+H]⁺: m/z 359; [M-H]⁻: m/z 357

- 10 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,69 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,25 a 3,46 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,59 (s, 4 H); 3,72 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,71 (s ancho, 1 H)
- 15 La pureza enantiomérica de los dos compuestos obtenidos anteriormente se caracteriza por cromatografía quiral analítica realizada sobre una columna Chiralpak AY-5 μ m, 250x4,6 mm eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y de isopropanol (90/10 v/v) en el caudal de 1 ml /min. Los excesos enantioméricos son respectivamente de 99% y de 99% para los enantiómeros levógiro y dextrógiro.
- 20 **Ejemplo 21 b: Síntesis de (+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D8)-4-il-3H-pirimidin-4-ona y Ejemplo 22b: (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D8)-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



- 25 Se introducen en el matraz de tres bocas bajo argón, 304 mg de 6-Cloro-2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5H-pirimidin-4-ona (ejemplo 19b, etapa 2b), 0,5g de morfolina-2,2,3,3,5,5,6,6-D8 (342611-02-3), en 40 ml de dioxano, después se añaden 700 μ l de TEA a temperatura ambiente, se agita calentando a 85°C durante 20 horas. Se concentra al vacío la mezcla de reacción, se recoge en 50 ml de AcOEt, se añaden 20 ml de solución saturada en NaCl, se decanta, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μ m) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol 97/3 v/v. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. Se obtiene la (\pm)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D8)-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma sólida (1,2g), y se resuelve en sus dos enantiómeros en la etapa siguiente.
- 30
- 35 El compuesto racémico (\pm)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D8)-4-il-3H-pirimidin-4-ona obtenido anteriormente se resuelve en sus dos enantiómeros por cromatografía quiral sobre una columna que contiene 1,08 kg de fase estacionaria Chiralpak AY 20 μ m (7,7 x 35 cm), eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y de isopropanol (90/10 v/v) a 250 ml /min. Las fracciones que contienen cada enantiómeros son evaporadas. Se aíslan el ejemplo 21 b y el ejemplo 22b siguientes.
- 40 El primer enantiómero, (+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D8)-4-il-3H-pirimidin-4-ona se aísla (502mg) y se caracteriza (+83,3°, c=2,003mg/0,5 ml DMSO, 589nm).

Espectrometría de masa:

- 45 Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

50 Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C

- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

5 Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69;

[M+H]⁺: m/z 363; [M-H]⁻: m/z 361

10

Resonancia magnética nuclear:

15

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,68 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,37 (dd, J=8,6 y 16,3 Hz, 1 H); 3,72 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,68 (s ancho, 1 H)

El segundo enantiómero, (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin(D4)-4-il-3H-pirimidin-4-ona se aísla (505mg) (-82°, c=1,670 mg/0,5 ml DMSO, 589nm)

20 Espectrometría de masa:

Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

25

Condiciones cromatográficas:

30

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H2O (0,1% ácido fórmico) B: CH3CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

35 Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69; [M+H]⁺: m/z 363; [M-H]⁻: m/z 361

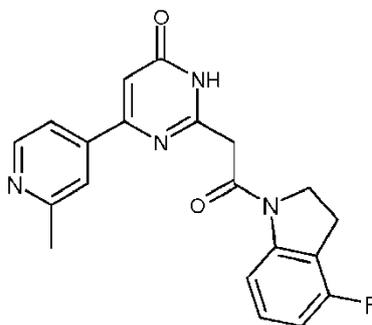
40

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,26 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 2,68 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,37 (dd, J=8,6 y 16,3 Hz, 1 H); 3,72 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

45

La pureza enantiomérica de los dos compuestos obtenidos anteriormente se caracteriza por cromatografía quiral analítica realizada sobre una columna Chiralpak AY-5μm, 250x4,6 mm eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y de isopropanol (90/10 v/v) en un caudal de 1 ml /min. Los excesos enantioméricos son respectivamente de >99% y de >99% para los enantiómeros levógiro y dextrógiro.

50 Ejemplo 23b: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona



55

En un tubo para microondas de 5 ml , se introducen sucesivamente 120 mg de 6-cloro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona, 96 mg de éster pinacólico del ácido 2-metilpiridina-4-borónico, 45 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), 2,5 ml de 1,4-dioxano y 0,52 ml de una solución acuosa 1,5 M de carbonato de

cesio. La suspensión resultante se agita bajo irradiación por microondas a una temperatura de 100°C durante 2x1 hora. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con 6 ml de acetato de etilo, después se filtra sobre Clarcel®. El sólido se lava con 3 ml de acetato de etilo, después el filtrado se trata con 12 ml de agua y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 3x10 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con 10 ml de salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 25 g sílice 15-40 µm, realizando un depósito sólido y eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol 95/5 v/v, a un caudal de 25 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se reúnen y se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge dos veces en éter dietílico, se tritura y después se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtienen así 46 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo cristalino blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 2,54 (s, 3 H); 3,23 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,99 (s, 2 H); 4,27 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 6,88 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 6,99 (s, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,75 (d ancho, J=5,1 Hz, 1 H); 7,82 a 7,88 (m, 2 H); 8,54 (d, J=5,1 Hz, 1 H); 12,65 (s ancho, 1 H)

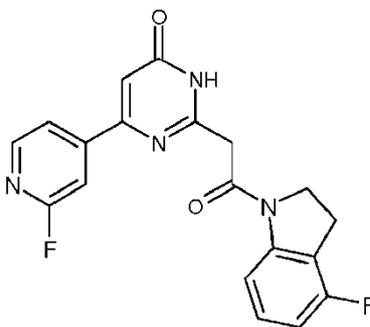
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,50;

[M+H]⁺: m/z 365; [M-H]⁻: m/z 363

Punto de fusión (Kofler): 229°C

Ejemplo 24b: 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluoro-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona



En un matraz de tres bocas bajo argón y bajo agitación, se introducen sucesivamente 130 mg de 6-cloro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona, 3 ml de 1,4-dioxano, 104 mg de éster pinacólico del ácido 2-fluoropiridina-4-borónico, 50 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y 0,58 ml de una solución acuosa 1,5 M de carbonato de cesio. La mezcla se calienta a una temperatura de 100°C durante 20 horas, después se filtra en caliente. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el filtrado se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 20 ml de diclorometano y 30 ml de agua. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase acuosa se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 30 ml de acetato de etilo y algunas gotas de etanol, después se lava con 5 ml de agua. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 2x20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 1 ml de dioxano y la mezcla se calienta a reflujo, después se filtra sobre vidrio sinterizado. Después del secado del sólido aislado, se obtienen 44 mg de 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluoro-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,20 a 3,38 (m parcialmente oculto, 2 H); 4,00 (s, 2 H); 4,27 (t, J=8,2 Hz, 2 H); 6,87 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,11 (s, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,74 (s, 1 H); 7,85 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,95 (d, J=5,4 Hz, 1 H); 8,36 (d, J=5,4 Hz, 1 H); 12,86 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,80;

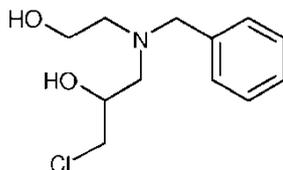
[M+H]⁺: m/z 369; [M-H]⁻: m/z 367

Punto de fusión (Kofler): superior a 260°C

Ejemplo 25b: Síntesis de 2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-((-)-2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona; y

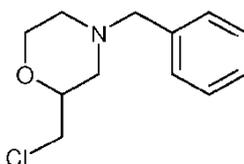
5 **Ejemplo 26b Síntesis de 2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(+)-2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona**

Etapas 1b: Síntesis de 2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-eth2-(2-Bencilamino-etoxi)-3-cloro-propan-1-ol



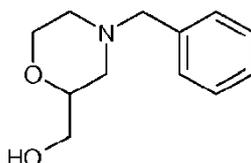
10
15 En un matraz de 250 ml con refrigerante, bajo argón, se colocan 23,6 ml de N-bencil-etanolamina (104-63-2) después se añaden gota a gota 26 ml de epicloridrina (106-89-8). El medio de reacción se calienta a 45°C durante 3h. Tras volver a temperatura ambiente (20°C), el medio de reacción se evapora bajo presión reducida (baño a 40°C presión 20 mbares después a 2 mbares), durante una hora. Se aísla el 2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-eth2-(2-Bencilamino-etoxi)-3-cloro-propan-1-ol (41,25g) en forma de un aceite que se introduce en la etapa siguiente

Etapas 2b: Síntesis de 4-Bencil-2-clorometilo-morfolina



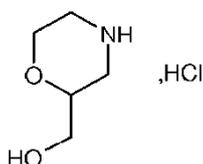
20
25 En un matraz de 250 ml equipado de un refrigerante, se colocan 41,25g de 2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-eth2-(2-Bencilamino-etoxi)-3-cloro-propan-1-ol obtenido anteriormente, después se añaden gota a gota 50 ml de ácido sulfúrico concentrado (d=1,84). La temperatura aumenta, el agua formada se condensa en el refrigerante. El medio de reacción se calienta después durante una hora a 150°C, después se enfría a temperatura ambiente (20°C) antes de ser vertido lentamente sobre hielo; el medio de reacción se lleva a pH=10 con NaOH 40% después se extrae con tolueno (2 x 150 ml), las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida. Se aísla 4-Bencil-2-clorometilo-morfolina (20,30g aceite marrón claro. Rendimiento=54% que se introduce en la etapa siguiente.

30 **Etapas 3b: Síntesis de (4-Bencil-morfolin-2-il)-metanol**



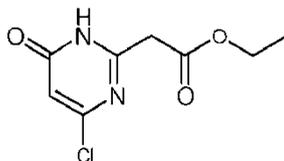
35 En un matraz de 250 ml, con refrigerante, termómetro y bajo argón, se colocan 20,3g de 4-Bencil-2-clorometilo-morfolina, obtenida anteriormente, 3,5 ml de agua y después 45 ml de formamida (75-12-7). El medio de reacción se calienta a 215°C en reflujo de formamida durante 3h después se enfría a 50°C con un baño de agua helada. Se añaden de nuevo 3,5 ml de agua y se recoge el reflujo durante 2h suplementarias. Después de volver a temperatura ambiente (20°C) se vierte el medio sobre agua helada (150 ml), basificada por sosa 10M (50 ml) a pH=12, se extrae dos veces con tolueno, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se llevan en seco al vacío de 3mbares durante 1h. Se aísla el (4-Bencil-morfolin-2-il)-metanol (13,4g) en forma de un aceite ámbar (Rendimiento=72%)

45 **Etapas 4b: Síntesis de clorhidrato de morfolina-2-il-metanol**



5 En un autoclave bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente (20°C), se colocan sucesivamente 215 ml de metanol, 1,7g de hidróxido de Paladio (12135-22-7), 12,4g de (4-Bencil-morfolin-2-il)-metanol y 15 ml de HCl 4M en el dioxano. Después de cerrar el autoclave, el medio de reacción se coloca bajo 6 bares de hidrógeno a 25°C durante 24h. Se filtra el medio de reacción sobre Clarcel, se aclara varias veces con metanol; el filtrado se concentra bajo presión reducida. Se aísla el clorhidrato de morfolina-2-il-metanol (9,65 g) en forma de un aceite amarillo.

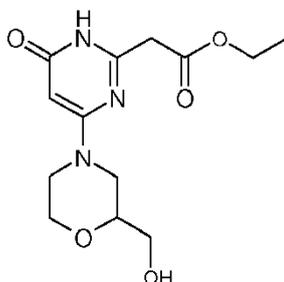
Etapa 5b: Síntesis del éster etílico del ácido (4-Cloro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético



10 En un autoclave de 1000 ml se introducen 33 g del éster etílico del ácido (4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético, (ejemplo 8b etapa 2b), 750 ml de acetonitrilo, después se añaden 71,2 g de yoduro de potasio y 55,85 ml de trimetilclorosilano; se obtiene una solución heterogénea anaranjada que se agita calentando bajo una presión de 10
15 bares de argón a 100°C durante 2 horas. Se saca el medio de reacción después se filtra el insoluble, se lava con 3 veces, aproximadamente, 100 ml de AcOEt, se concentra el filtrado hasta la obtención de un residuo pastoso que se recoge en 500 ml de agua. Después de la agitación, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 350 ml de acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos reunidos con 500 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF, se concentra al vacío. El compuesto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (40-
20 63µM) eluyendo con una mezcla de (2/8 v/v) AcOEt/n-Heptano. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. Se aísla un sólido que se tritura en el óxido de diisopropilo, se filtra sobre vidrio sinterizado y se seca. El éster etílico del ácido (4-Cloro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético se aísla en forma de un sólido beige. 25,2 g; rendimiento 81%

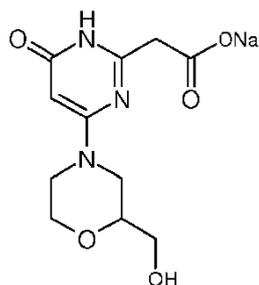
25 LCMS ES+ DMSO Tr 0,71 min; MH+ m/z=217

Etapa 6b: Síntesis del éster etílico del ácido [4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



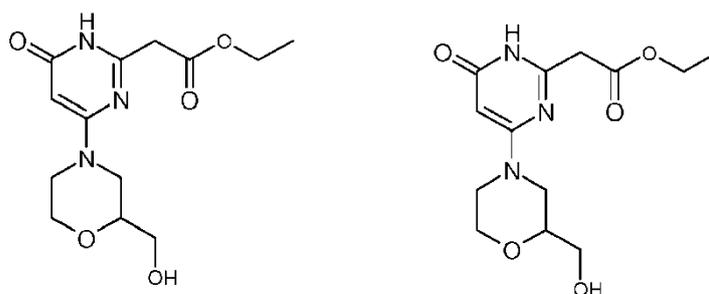
30 Bajo argón, en un matraz de 500 ml equipado de un termómetro y de un refrigerante, se colocan sucesivamente 10g del éster etílico del ácido (4-Cloro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético (ejemplo 25b, etapa 5b), 9,6g de clorhidrato de Morfolina-2-il-metanol obtenido anteriormente en 200 ml de DMSO y 16,1 ml de trietilamina. El medio
35 de reacción se calienta durante 22h a 85°C. Tras volver a temperatura ambiente (20°C), el medio de reacción se vierte sobre una solución saturada en NaCl, se extrae por 8x250 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida. Se obtiene un sólido que se empasta en éter diisopropílico que contiene 10% de cloruro de metileno. El sólido se filtra, se aclara dos veces después una vez con pentano. Se aísla el éster etílico del ácido [4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-
40 dihidro-pirimidin-2-il]-acético. (1,9g; Rendimiento=14%) en forma de un sólido beige.

Etapa 7b: Síntesis de la sal de sodio del ácido [4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



En un matraz, se colocan una solución de 2 g del éster etílico del ácido [4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético en 15 ml de THF después se vierten gota a gota una cantidad estequiométrica de sosa en solución 2M. El medio se agita durante 72 horas hasta la temperatura ambiente después se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 2,5 g de sólido que se recogen en 20 ml de THF, y que se trituran; el sólido obtenido se filtra sobre vidrio sinterizado, se aclara con éter etílico, se seca en estufa al vacío. Se aísla la sal de sodio del ácido [4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, 1,6 g de sólido amarillo que se utiliza en la etapa siguiente.

Etapa 8b: Separación Quiral: Síntesis de éster etílico del ácido (+)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético y éster etílico del ácido (-)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



El éster etílico del ácido (\pm)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético obtenido anteriormente (ejemplo 25b, etapa 6b) se resuelve en sus dos enantiómeros por cromatografía quiral sobre fase Chiralpak T304 20 μ m, 7,5cm x 35cm eluyendo a 300 ml /min con la ayuda de una mezcla (Heptano/acetato de etilo/Trietil amina: 70/30/0,1). Las fracciones que contienen los enantiómeros son evaporadas.

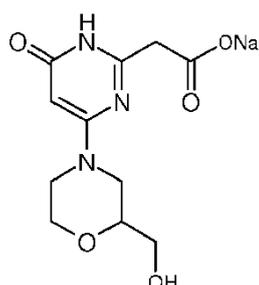
Se aíslan sucesivamente:

El intermedio 25-A: primer enantiómero del éster etílico del ácido [4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, 92mg.

El intermedio 25-B: segundo enantiómero del éster etílico del ácido [4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético 72mg.

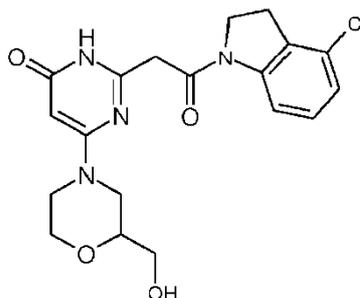
La pureza enantiomérica de estos compuestos se caracteriza por análisis quiral sobre Chiralpak T304 5 μ m 250 mm x 4,6 mm, 1 ml /min, Heptano 70% EtOH 30% TEA 0,1%.

Etapa 9b: Síntesis de la sal de sodio del ácido (+)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



En un matraz de 10 ml bajo argón se colocan 92mg del éster etílico del ácido [4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, (intermedio 25-A, ejemplo 25b, etapa 8b) en 1 ml de THF que se adiciona de 155 µl de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente (20°C) durante 96h. Se evapora el THF a temperatura ambiente (20°C) después se añaden 2 ml de agua, se extraer con éter etílico. Se evapora el agua a temperatura ambiente (20°C) bajo 4 mbares durante 2h. Se aísla la sal de sodio del ácido [4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético 71 mg sólido blanco roto. Rendimiento. 83%, utilizado tal cual en la etapa siguiente

10 **Etapla 10b, Ejemplo 25b: (-)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;**



15 En un matraz de 25 ml se colocan 71 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (ejemplo 25b, etapa 9b) 38mg de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol en 1 ml de dimetilformamida y 0,24 ml de piridina, después se añaden 57mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h, después se evapora, se añade agua y se tritura. El sólido formado se filtra, se aclara sucesivamente con agua después con éter diisopropílico, con cloruro de metileno y después con pentano. El sólido así obtenido se seca al vacío 2h. Se aísla la (-)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona, (62mg) sólido pulverulento (Rendimiento=63%).

Espectrometría de masa:

25 Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- 30
- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 µm - 2,1 x 50 mm
 - Disolventes: A: H2O (0,1% ácido fórmico) B: CH3CN (0,1% ácido fórmico)
 - Temperatura de columna: 50°C
 - Caudal: 1 ml /min
- 35
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

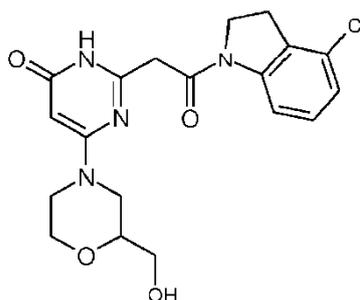
Resultados analíticos:

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,66; [M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 2,58 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,83 (m, 1 H); 3,19 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,27 a 3,52 (m parcialmente oculto, 4 H); 3,77 (s, 2 H); 3,82 a 3,96 (m, 2 H); 4,12 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 4,71 (t, J=6,1 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,09 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,22 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

45 Poder de rotación: $\alpha_D = -22^\circ$ C=0,351mg/0,5 ml en el DMSO

Etapla 11 b, Ejemplo 26b: (+)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona;



5 En un matraz de 25 ml se colocan 42 mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (ejemplo 25b, etapa 9b) 22 mg de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol en 1 ml de dimetilformamida y 0,2 ml de piridina, después se añaden 33mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20h, después se evapora, se añade agua y se tritura. El sólido formado se filtra, se aclara sucesivamente con agua después con éter diisopropílico, con cloruro de metileno y después con pentano. El sólido así obtenido se seca al vacío 2h. Se aísla la (+)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona, (18mg) sólido pulverulento (Rendimiento=31%).

Espectrometría de masa:

15 Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- 20
- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μm - 2,1 x 50 mm
 - Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
 - Temperatura de columna: 50°C
 - Caudal: 1 ml /min
 - Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B
- 25

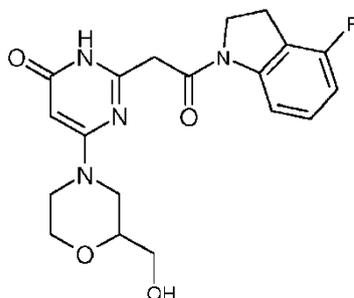
Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66; [M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

30 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 2,58 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,83 (m, 1 H); 3,19 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,27 a 3,52 (m parcialmente oculto, 4 H); 3,77 (s, 2 H); 3,82 a 3,96 (m, 2 H); 4,12 (m, 1 H); 4,21 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 4,71 (t, J=6,1 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,09 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,22 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,97 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Poder de rotación: $\alpha_D = +19^\circ$ C=0,950mg/0,5 ml en el DMSO

35 **Ejemplo 27b: Síntesis de (\pm)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona**



40 En un matraz de tres bocas, se introducen 0,975 g de la sal de sodio del ácido (\pm)- [4-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (ejemplo 25b, etapa 6b), 0,534 g de 4-Fluoro-indolina; 0,57 ml de piridina y 15 ml de DMF. Se añaden 0,9 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y se agita a temperatura ambiente (20°C) durante 72 horas. Bajo agitación, se vierte la mezcla de reacción sobre 50 ml de agua, después se filtra el insoluble sobre VF, se lava 3 veces con aproximadamente 15 ml de agua, después con 10 ml de acetato de etilo y 2 veces aproximadamente 5 ml de óxido de diisopropilo. El sólido se seca con aire debajo de una campana

45

extractora. Se aísla y se caracteriza la 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona, (0,82 g) de sólido rosado, rendimiento 60%

Espectrometría de masa:

5 Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

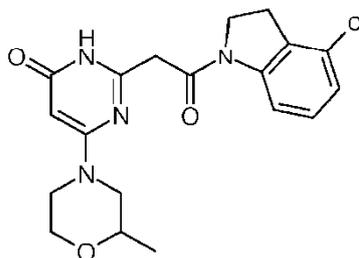
- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- 15 ▪ Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

Resultados analíticos:

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,59; [M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 2,58 (m, 1 H); 2,83 (m, 1 H); 3,20 (t, J=8,6 Hz, 2H); 3,32 a 3,50 (m, 4 H); 3,77 (s, 2 H); 3,83 a 3,96 (m, 2 H); 4,12 (m, 1 H); 4,22 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 4,73(t, J=5,5 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,86 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,7 Hz, 1 H); 11,62 (sancho, 1 H)

25 **Ejemplo 28b: Síntesis de 2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona**



30 En un matraz, se introducen 0,975 g de la sal de sodio del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (ejemplo 1b, etapa 2b), 0,534 g de 4-Cloro-indolina, 0,57 ml de piridina y 15 ml de DMF, después se añaden 0,9 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Bajo agitación, se vierte sobre 50 ml de agua, después el sólido formado se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava 3 veces con aproximadamente 15 ml de agua, se lava con 10 ml de AcOEt, se aclara con 2 veces aproximadamente 5 ml de óxido de diisopropilo, se deja seca al aire bajo campana extractora. Se aísla y se caracteriza la 2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (0,98 g) en forma de un sólido blanco roto (Rendimiento 71%).

40 LCMS ES+ DMSO Tr 1,15; MH⁺ m/z=389

Espectrometría de masa:

45 Los espectros se han obtenido en un aparato Waters UPLC-SQD

Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- 50 ▪ Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

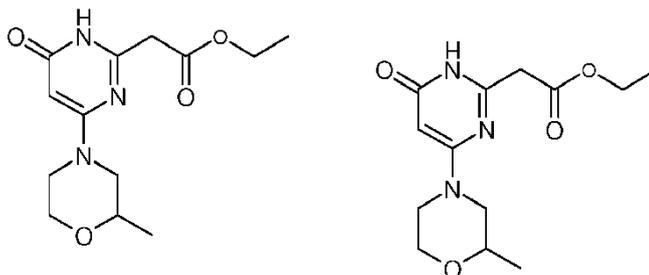
55 **Resultados analíticos:**

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,06 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,48 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,80 (m, 1 H); 3,19 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,40 a 3,50 (m, 2 H); 3,76 (s, 2 H); 3,81 (dd, J=3,0 y 11,5 Hz, 1 H); 3,93 (m, 1 H); 4,03 (m, 1 H); 4,20 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 7,09 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,22 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,97 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 29b: Síntesis de (+)-2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

Etapas 1b: cromatografía quiral del ácido (±)-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



El éster etílico del ácido (±)-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, (ejemplo 1b, etapa 1b) se resuelve en sus dos enantiómeros por cromatografía quiral sobre una columna que contiene 1,2 kg de fase estacionaria Chiralpak AS 20 μ m (7,7 x 35 cm), eluyendo con una mezcla de heptano 80%, etanol 20%, trietilamina 0,05% a 300 ml /min. Las fracciones que contienen los enantiómeros se reúnen y se evaporan. Los sólidos obtenidos se secan y se caracterizan por su poder de rotación. Se aíslan los ésteres intermedios siguientes:

Intermedio 29-A: Un primer enantiómero (1,1g), éster etílico del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético -12°, c=2,047mg/0,5 ml DMSO, 589nm cuyas características son:

Waters UPLC-SQD: Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;[M+H]⁺: m/z 282; [M-H]⁻: m/z 280

Espectro **RMN 1H (400 MHz)**: 1,11 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 2,48 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,81 (m, 1 H); 3,36 a 3,51 (m, 2 H); 3,56 (s, 2 H); 3,83 (m, 1 H); 3,95 (m, 1 H); 4,03 (m, 1 H); 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 11,65 (m extendido, 1 H)

Intermedio 29-B: Un segundo enantiómero (1g), éster etílico del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (1 g) +19°, c=1,799mg/0,5 ml DMSO, 589nm, cuyas características son:

Waters UPLC-SQD: Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

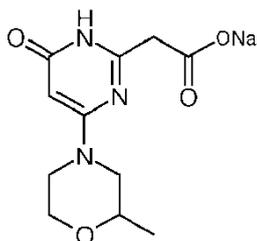
Resultados analíticos:

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;[M+H]⁺: m/z 282;[M-H]⁻: m/z 280; pico de base: m/z 234

Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,11 (d, J=6,3 Hz, 3 H); 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 2,48 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,81 (m, 1 H); 3,36 a 3,51 (m, 2 H); 3,56 (s, 2 H); 3,83 (m, 1 H); 3,95 (m, 1 H); 4,03 (m, 1 H); 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 11,65 (m extendido, 1 H)

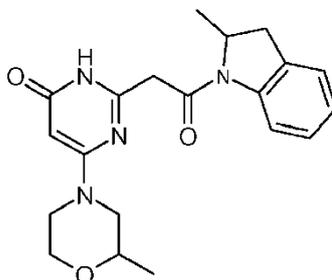
La pureza enantiomérica de los dos compuestos obtenidos anteriormente se caracteriza por cromatografía quiral analítica realizada sobre una columna Chiralpak AS-H-5 μ m, 250x4,6 mm eluyendo con una mezcla Heptano 80% EtOH 20% TEA 0,05% en el caudal de 1 ml/min. Las relaciones enantioméricas son respectivamente de 98,5/1,5% y de 1,3/98,7% para los enantiómeros levógiro y dextrógiro.

Etapa 2b: Síntesis de la sal de sodio del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



El éster etílico dextrógiro del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, (Intermedio 29-B, ejemplo 29b, etapa 1b) 1g en 10 ml de THF se trata en las condiciones descritas en la etapa 2b del ejemplo 1b, en presencia de 1 equivalente de sosa para llevar a 1,1g de la sal de sodio del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético que se utiliza en la etapa siguiente.

Etapa 3b: Síntesis de 2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona



En un matraz, se colocan una solución de 500mg de la sal de sodio del ácido [4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético obtenido anteriormente en 7,5 ml de DMF y 7,5 ml de piridina, después se añaden 420mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 0,27g de (S)-2-metil-1H-indolina (CAS 22160-09-4). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48h. Se añaden 50 ml de agua, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen y sucesivamente se lavan con 30 ml de agua, 2 veces 30 ml de solución 1M de ácido clorhídrico, después 30 ml de solución saturada en NaCl, se secan sobre MgSO4 y se concentran al vacío. El compuesto obtenido se purifica por cromatografía sobre columna Merck de 30g (15-40 μ m) en el caudal de 30 ml/min, eluyente diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. Se aísla la (+)-2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona (237mg), cuyas características son las siguientes:

Poder de rotación: +91°, c=0,135mg/0,5 ml DMSO

Waters UPLC-SQD: Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

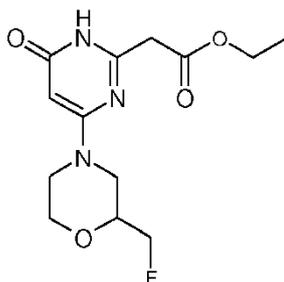
- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H2O (0,1% ácido fórmico) B: CH3CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml/min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95:5% de B

Resultados analíticos: Tiempo de retención Tr (min) = 0,75; [M+H]⁺: m/z 369; [M-H]⁻: m/z 367

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,07 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H); 1,26 (d ancho, *J*=6,6 Hz, 3H); 2,47 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,69 (d, *J*=16,3 Hz, 1 H); 2,81 (m, 1 H); 3,31 a 3,51 (m, 3 H); 3,66 a 4,10 (m, 5 H); 4,70 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,04 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,28 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H); 7,96 (d ancho, *J*=8,0 Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 30b: Síntesis de 6-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona

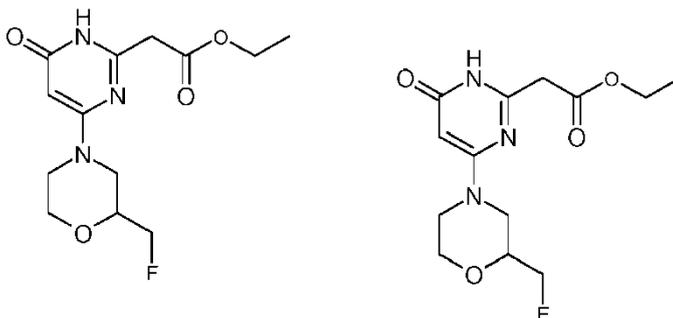
Etapas 1b: Síntesis del éster etílico del ácido (±)-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



En un matraz de 50 ml, se colocan 680mg de 2-Fluorometil-morfolina (Yoshikazu Jinho *et al.*; J. Med. Chem., 37(17), 2791-2796; 1994), 0,63g del éster etílico del ácido (4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético, (ejemplo 8b etapa 2b) en 15 ml de DMSO y 1,013 ml de trietilamina. El medio de reacción se calienta durante 18h a 85°C. Se vierte sobre una solución saturada de NaCl y se extrae por 3 veces 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen y se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm, merck) eluyendo con un gradiente de diclorometano y de metanol (98/2 a 95/5 v/v. Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan para llevar al éster etílico del ácido (±)-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (412mg).

LC/MS, ES⁺, Tr=0,78 min, m/z=299

Etapas 2b: cromatografía quiral del éster etílico del ácido (±)-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



El compuesto racémico éster etílico del ácido (±)-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (ejemplo 30b, etapa 1b) se separa en sus dos enantiómeros por cromatografía quiral sobre fase estacionaria Chiralpak AS 20µm, 7,7 x 35 cm, eluyendo con una mezcla de heptano al 70%, isopropanol al 30% y de trietilamina a 250 ml /min. Después de la evaporación de las fracciones de interés, se aíslan los intermedios siguientes:

Intermedio 30-A: El primer enantiómero, éster etílico del ácido (-)-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, (1,17g) (-19,6°, c=1,946 mg/0,5 ml DMSO, 589 nm), cuyas características son las siguientes:

Waters UPLC-SQD: Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 µm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C

- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B 1,85 min:100%deB;1,95:5%deB

Resultados analíticos:

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,53;[M+H]⁺: m/z 300;[M-H]⁻: m/z 298; pico de base: m/z 252

Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 2,70 (m, 1 H); 2,86 (m, 1 H); 3,50 (m, 1 H); 3,57 (s, 2 H); 3,66 (m, 1 H); 3,87 a 4,00 (m, 2 H); 4,05 a 4,16 (m, 3 H); 4,47 (dm, J=47,2 Hz, 2 H); 5,25 (s, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

10 Intermedio 30-B: El segundo enantiómero, éster etílico del ácido (+)-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-acético, (1,01 g) (+18,2°, c=1,75mg/0,5 ml DMSO, 589 nm) cuyas características son las siguientes:

15 Waters UPLC-SQD: Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 µm - 2,1 x 50 mm
 - Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
 - Temperatura de columna: 50°C
 - Caudal: 1 ml /min
 - Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B
- 20

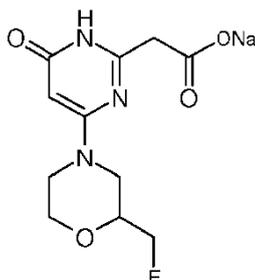
Resultados analíticos:

25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,53;[M+H]⁺: m/z 300;[M-H]⁻: m/z 298; pico de base: m/z 252

Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 2,70 (m, 1 H); 2,86 (m, 1 H); 3,50 (m, 1 H); 3,57 (s, 2 H); 3,66 (m, 1 H); 3,87 a 4,00 (m, 2 H); 4,05 a 4,16 (m, 3 H); 4,47 (dm, J=47,2 Hz, 2 H); 5,25 (s, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

30 La pureza enantiomérica de los dos compuestos obtenidos anteriormente se caracteriza por cromatografía quiral analítica realizada sobre una columna Chiralpak AS 10µm, 250x4,6 mm eluyendo con una mezcla de Heptano al 70% EtOH al 30% TEA al 0,1% con el caudal de 1 ml /min. Los excesos enantioméricos son respectivamente de 99,5% y de 99,1%.

35

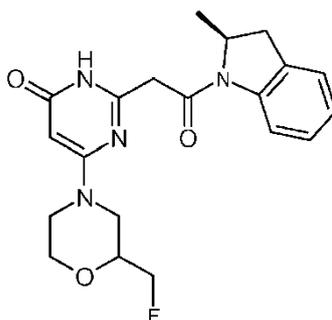
Etapa 3b: Síntesis de la sal de sodio del ácido [4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético

40 Se introducen en el matraz, 2,8 g de éster etílico del ácido (+)-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]-acético (Intermedio 30-B, ejemplo 30b, etapa 2b) en 10 ml de THF, después se vierte gota a gota una cantidad estequiométrica de sosa 2M; Se deja agitar durante 5 días a temperatura ambiente (20°C). Se concentra en seco al vacío en evaporador rotatorio a temperatura ambiente, se obtiene 1 g de sólido naranja semi-oleoso que se recoge en 20 ml de THF, se tritura y se filtra sobre VF. El sólido se aclara con éter etílico, se seca en estufa al vacío. Se aísla la sal de sodio del ácido [4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, 1g, sólido beige, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

45

50 LCMS ES+ Tiempo de retención Tr (min) = 0,56; [M+H]⁺: m/z 271 (ácido correspondiente)

Etapa 4b: Síntesis de (+)-6-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona



Se introducen en el matraz de tres bocas bajo argón, 0,5 g de la sal de sodio del ácido [4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético obtenido anteriormente (ejemplo 30b, etapa 3b) en 7 ml de piridina y 7 ml de dimetilformamida, después se añaden el clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida a temperatura ambiente seguido por 0,25 g de (S)-2-Metil indolina (CAS 22160-09-4). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente (20°C) durante 72 horas. Se añaden 25 ml de agua, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 25 ml de diclorometano, se lava con 25 ml de agua, se lava con 2 veces, aproximadamente, 15 ml de solución 1 M de ácido clorhídrico, se lava con 25 ml de agua, se lava con 25 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF y se concentra al vacío. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μm) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de etanol (95/5, v/v). Las fracciones que contienen el compuesto esperado se reúnen y se evaporan. El compuesto obtenido se tritura en 1 ml de diclorometano y 10 ml de éter diisopropílico, se filtra y se seca a temperatura ambiente (20°C). Se aísla la (+)-6-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona, (0,315g).

Waters UPLC-SQD: Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μm - 2,1 x 50 mm
- Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
- Temperatura de columna: 50°C
- Caudal: 1 ml /min
- Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95:5% de B

Resultados analíticos: Tiempo de retención Tr (min) = 0,74; [M+H]⁺: M/z 387; [M-H]⁻: m/z 385

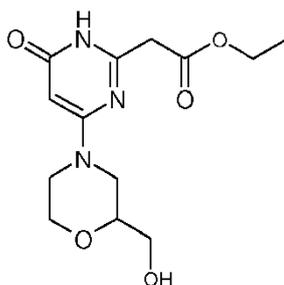
Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,26 (d ancho, J=6,3 Hz, 3 H); 2,63 a 2,74 (m, 2 H); 2,86 (m, 1 H); 3,37 (m, 1 H); 3,49 (m, 1 H); 3,56 a 3,77 (m, 2 H); 3,86 a 4,00 (m, 3 H); 4,09 (m, 1 H); 4,44 (dm, J=47,2 Hz, 2 H); 4,71 (m, 1 H); 5,25 (s, 1 H); 7,04 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,96 (d ancho, J=8,0 Hz, 1 H); 11,72 (m extendido, 1 H)

Poder de rotación PR= + 76,4 +/-1,3 ds DMSO a 589nm C=0,4%

Exceso diastereoisomérico: 99,2% (Chiralpak AS-5μm, 250x4,6mm; Heptano60%, metanol20%, metanol20%, 1 ml /min)

Ejemplo 31 b: Síntesis de (+)-6-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona

Etapa 1b: Éster etílico del ácido (-)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético



El éster etílico del ácido (±)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético obtenido anteriormente (Ex 25b, etapa 6b) se separa en sus dos enantiómeros por cromatografía quiral sobre una columna

que contiene 1,080 kg de fase estacionaria Chiralpak AY 20 μ m, eluyendo con una mezcla de etanol/Heptano y TEA 30/70/0,1 (%) a 300 ml /min.

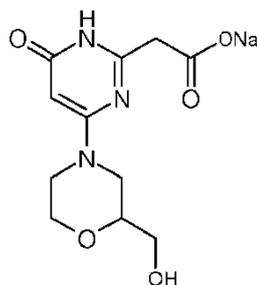
Después de la evaporación de las fracciones de interés, se aíslan:

5 El intermedio 31-A, primer enantiómero, éster etílico del ácido (-)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, 730mg. (PR=-0,6°, c=1,587mg/0,5 ml DMSO, 589nm), que se utiliza en la etapa siguiente.

10 El intermedio 31-B, segundo enantiómero, éster etílico del ácido (+)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético, 880mg, ((PR=+4°, c=1,904mg/0,5 ml DMSO, 589nm).

15 La pureza enantiomérica de los dos compuestos obtenidos anteriormente se caracteriza por cromatografía quiral analítica realizada sobre una columna Chiralpak AY-H, 5 μ , 250x4,6 mm eluyendo con una mezcla de Heptano/etanol/TEA 70/30/01 (%) a un caudal de 1 ml /min. Los excesos enantioméricos son respectivamente de >99% y de >98%.

Etapas 2b: Síntesis de la sal de sodio del ácido (-)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético

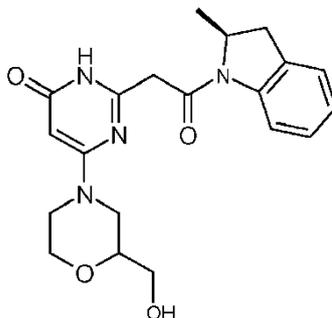


20 Se introducen bajo argón en el matraz 0,73 g del éster etílico del ácido (-)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético

25 (intermedio 31-A, ejemplo 31 b, etapa 1b) en 10 ml de THF; sobre la solución homogénea obtenida, se vierte con un gota a gota rápido la cantidad estequiométrica de solución de sosa 2M, después se deja agitar durante 5 días a temperatura ambiente. Se concentra en seco al vacío con evaporador rotatorio a temperatura ambiente (20°C), se obtiene un sólido naranja semi-oleoso que se recoge en 20 ml de THF, se tritura, se filtra sobre VF. El sólido se aclara con éter etílico, se seca en estufa al vacío. Se aísla la sal de sodio del ácido (-)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (0,69 g), sólido amarillo pálido, que se utiliza tal cual en las etapas siguientes.

Etapas 3b: Síntesis de (+)-6-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona

35



40 Se introducen en el matraz de tres bocas bajo argón, 0,35 g de la sal de sodio del ácido (-)-[4-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acético (ejemplo 31 b, etapa 2b) en 5 ml de Piridina y 5 ml de DMF solución heterogénea blanquecina. Se añade el clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida a temperatura ambiente, se añaden los 0,18 g de (S)-2-Metil indolina (CAS 22160-09-4), se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añaden 25 ml de agua, se extrae con 3 veces, aproximadamente, 25 ml de diclorometano, se lava con 25 ml de agua, se lava con 2 veces aproximadamente 15 ml de solución 1M de ácido clorhídrico, se lava con 25 ml de agua, se lava con 25 ml de solución saturada en NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra sobre VF y se concentra al vacío. El compuesto obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μ m) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de etanol. (95/5, v/v). Las fracciones que contienen el compuesto

45

esperado se reúnen y se evaporan. El compuesto obtenido se tritura en diclorometano y éter di-idopropílico, se filtra y se seca a temperatura ambiente (20°C). Se aísla la (+)-6-(2-Hidroxi-metil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona (0,11 g).

5 Waters UPLC-SQD: Ionización: electrospray en modo positivo y/o negativo (ES+/-)

Condiciones cromatográficas:

- 10
- Columna: ACQUITY BEH C18- 1,7 μm - 2,1 x 50 mm
 - Disolventes: A: H₂O (0,1% ácido fórmico) B: CH₃CN (0,1% ácido fórmico)
 - Temperatura de columna: 50°C
 - Caudal: 1 ml /min
 - Gradiente (2 min): de 5 a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B

15 **Resultados analíticos:** Tiempo de retención Tr (min) = 0,60;

[M+H]⁺: m/z 385; [M-H]⁻: m/z 383

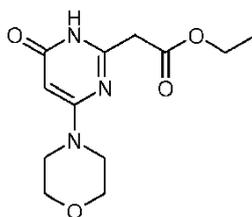
20 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,26 (d ancho, J=6,4 Hz, 3 H); 2,57 (m, 1 H); 2,68 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 2,84 (m, 1 H); 3,33 a 3,49 (m, 5 H); 3,72 (m, 1 H); 3,81 a 3,98 (m, 3 H); 4,12 (m, 1 H); 4,72 (m, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 7,04 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 11,69 (m extendido, 1 H)

Poder de rotación: $\alpha_D = +72 \pm 1,5$ ds el DMSO a 589nm C=0,27%

25 **Síntesis de los compuestos de la fórmula (Ic):**

Ejemplo 1c: Síntesis de 2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

30 **Etapa 1c:**



35 A una solución de 25 g de morfolina en 400 ml de etanol calentada a 95°C se añaden 168,5 ml de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo, después 155 ml de N,N-diisopropiltilamina en 200 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 30 horas después se deja volver a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado después se lava con 100 ml de etanol, 2 veces 500 ml de agua y finalmente 500 ml de éter etílico. El sólido se seca al vacío para dar 35 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

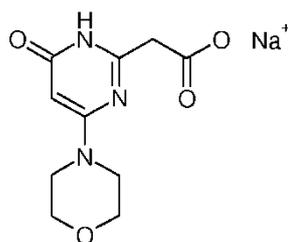
40 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 (s, 2H); 3,61 (dd, J=4,0 y 5,7 Hz, 4 H); 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

45 Espectrometría de masa: método A

45 Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺: m/z 268; [M-H]⁻: m/z 266

50 **Etapa 2c:**



A una solución de 10 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en 300 ml de tetrahidrofurano, se añaden 18,7 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava con acetato de etilo y se aclara varias veces con éter etílico. El sólido obtenido se seca entonces con un evaporador rotativo para dar 8,7 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

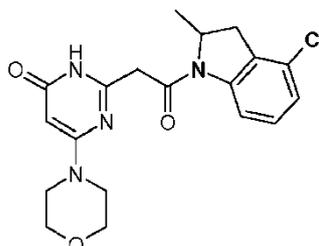
Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,08 (s, 2 H); 3,38 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H); 3,61 (t, $J=4,6$ Hz, 4 H); 5,08 (s, 1 H); 13,16 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,29;

[M+H]⁺: m/z 240; [M-H]⁻: m/z 238

Etapa 3c:



A una solución de 564 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 549 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 350 μ l de piridina. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añade rápidamente una solución de 398 mg de 4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H indolina [que se puede preparar según la patente US 4,416,884 (1983)] en 9 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 32 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo, después se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua, éter diisopropílico y éter dietílico. El sólido obtenido se escurre después se seca bajo presión reducida a 40°C. Se obtienen así 485 mg de 2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo cristalino blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,30 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,73 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 3,34 a 3,44 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,75 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,77 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,12 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,92 (d ancho, $J=7,8$ Hz, 1 H); 11,69 (m extendido, 1 H)

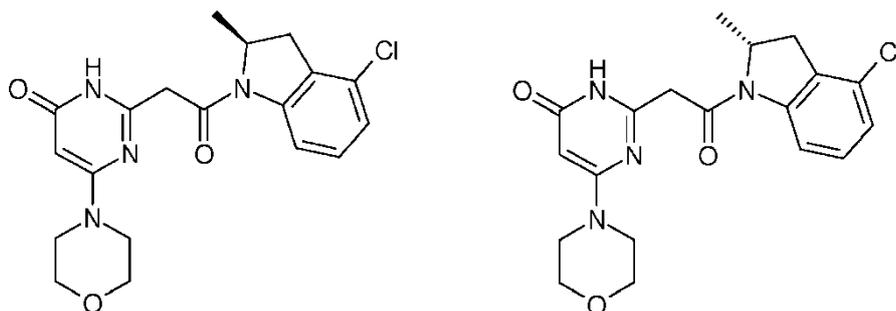
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Punto de fusión (Kofler): 232°C

Ejemplo 2c y Ejemplo 3c: Separación de la (+)-2-{2-[4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la (-)-2-{2-[4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 428 mg de 2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (ejemplo 1c) sobre columna Whelk 01 SS (10 μ m lote mixto, 7,5/40 cm), eluyente: Heptano/metanol/etanol/trietilamina: 75/20/5/0,1; caudal:300 ml /min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 186 mg de (+)-2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,30 (d ancho, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,72 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,33 a 3,44 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,12 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,92 (d ancho, $J=8,1$ Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Poder de rotación: $\alpha_D = +98^\circ$ +/-2 (c = 0,24% en el DMSO)

Después el segundo enantiómero, es decir: 206 mg de (-)-2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,30 (d ancho, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,73 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H); 3,33 a 3,44 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,12 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H); 7,92 (d ancho, $J=8,2$ Hz, 1 H); 11,69 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

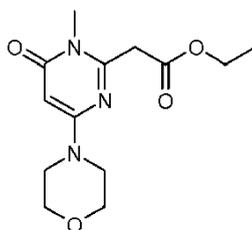
Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Poder de rotación: $\alpha_D = -85^\circ$ +/-2 (c = 0,18% en el DMSO)

Ejemplo 4c: Síntesis de 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

Etapa 1c:



A una solución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo (preparada en la etapa 1c del ejemplo 1c) en 1,5 ml de dioxano, 330 mg de carbonato de potasio y 150 ml de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 16, después se enfría hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtra sobre vidrio sinterizado después se aclara con dioxano y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, de acetonitrilo y de

metanol (98/01/01, 96/02/02 después, 90/05/05 V/V/V). Se obtienen 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

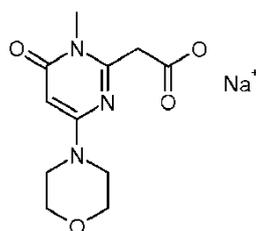
Espectro RMN 1H (400MHz): 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,29 (m parcialmente oculto, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,35 (s, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,53;

[M+H]⁺: m/z 282; [M-H]⁻: m/z 280;

Etapa 2c:



A una solución de 1,62 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo, en 20 ml de tetrahidrofurano, se añaden 2,88 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava con acetato de etilo y se aclara varias veces con éter etílico. El sólido obtenido se seca entonces con un evaporador rotativo. Se obtienen 730 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

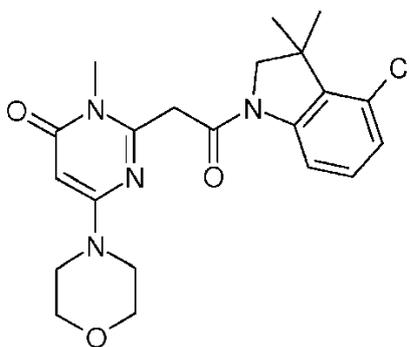
Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,27 a 3,43 (m parcialmente oculto, 9 H); 3,61 (m, 4 H); 5,23 (s, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,31;

[M+H]⁺: m/z 254; [M-H]⁻: m/z 252;

Etapa 3c:



A una solución de 30 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida y 0,5 ml de piridina se añaden 20 mg de 4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol [que se puede preparar según Tet. Let. (1987) (28), 5291-5294] y 34 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 10 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 12 mg de 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona cuyas características son las siguientes:

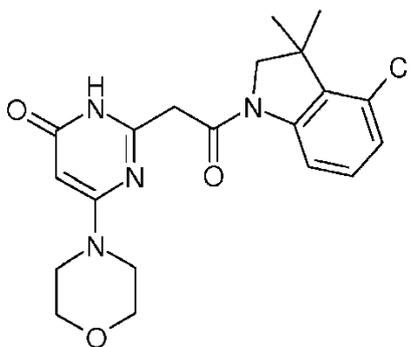
Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,46 (s, 6 H); 3,26 a 3,45 (m parcialmente oculto, 7 H); 3,56 (m, 4 H); 3,97 (s, 2 H); 4,12 (s, 2 H); 5,37 (s, 1 H); 7,06 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,22 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,95;

[M+H]⁺: m/z 417; [M-H]⁻: m/z 415

Ejemplo 5c: Síntesis de 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



A una solución de 187 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1c) en 3 ml de N,N-dimetilformamida y 3 ml de piridina, se añaden 130 mg de 4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol [que se puede preparar según Tet. Let. (1987) (28), 5291-5294] y 220 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 15 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/05: v/v) para dar 24 mg de 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona cuyas características son las siguientes:

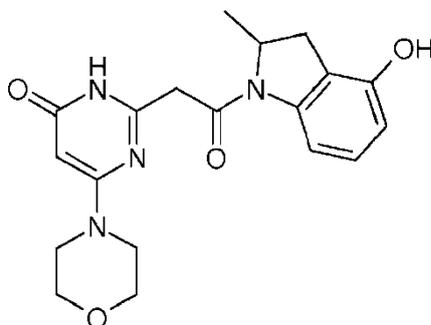
Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,48 (s, 6 H); 3,43 (m, 4 H); 3,62 (m, 4 H); 3,79 (s, 2 H); 3,97 (s, 2 H); 5,23 (s, 1 H); 7,07 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 11,65 (s, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,90;

[M+H]⁺: m/z 403; [M-H]⁻: m/z 401

Ejemplo 6c: Síntesis de la 2-[2-(4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c a partir de 1,2 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,82 g de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-4-ol [Ejemplo de referencia 1c], de 1,17 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 1,1 ml de piridina y de 25 ml de N,N-dimetilformamida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre un cartucho de 90 g de sílice 15-40 μm, eluyendo con diclorometano puro después con unas mezclas diclorometano/metanol 98/2 después 95/5 v/v, a un caudal de 80 ml/min, se obtienen 0,84 g de 2-[2-(4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa muy pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,26 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,60 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H); 3,16 (dd, $J=8,6$ y $15,4$ Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,69 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 3,89 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 4,69 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,53 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 6,99 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,45 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 9,44 (s, 1 H); 11,66 (s, 1 H)

5

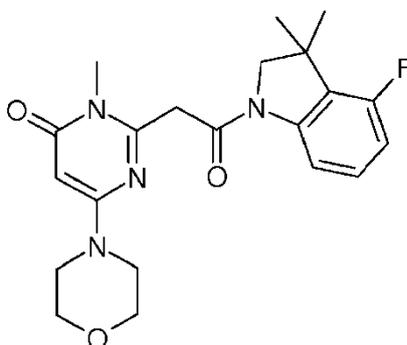
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,52;

10 [M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

Punto de fusión (Kofler): 254°C

15 **Ejemplo 7c: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



20 A una solución de 300 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 4c) en 5 ml de N,N-dimetilformamida y 5 ml de piridina se añaden 150 mg de 4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 2c] y 279 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 30 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por trituración en una mezcla de acetato de etilo y de éter diisopropílico para dar 260 mg de 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona cuyas características son las siguientes:

25

30 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,42 (s, 6 H); 3,30 (m parcialmente oculto, 3 H); 3,38 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,98 (s, 2 H); 4,11 (s, 2 H); 5,37 (s, 1 H); 6,86 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H); 7,23 (dt, $J=5,7$ y $8,2$ Hz, 1 H); 7,87 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H)

30

Espectrometría de masa: método A

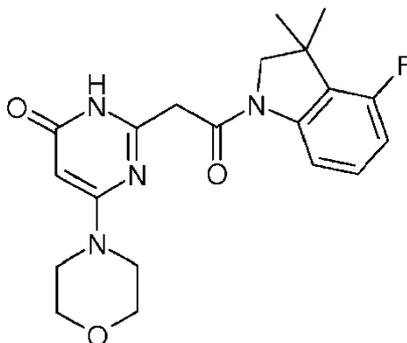
Tiempo de retención Tr (min) = 0,88;

35

[M+H]⁺: m/z 401; [M-H]⁻: m/z 399

40 **Ejemplo 8c: Síntesis de 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**

40



A una solución de 261 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1c) en 5 ml de N,N-dimetilformamida y 5 ml de piridina, se añaden 150 mg de 4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 2c] y 279 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 30 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por trituración en una mezcla acetato de etilo y de éter diisopropílico para dar 194 mg de 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona cuyas características son las siguientes:

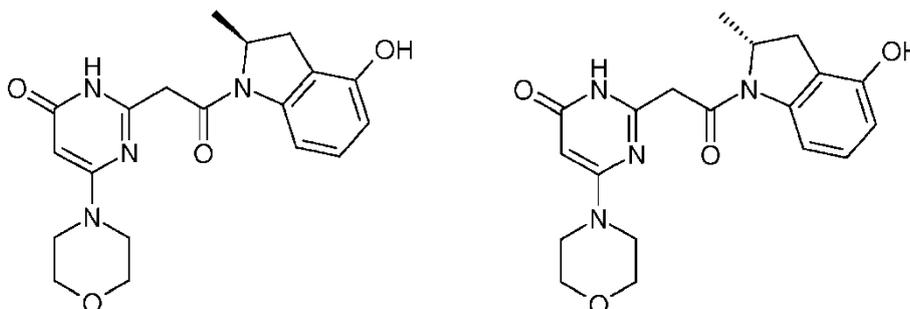
Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,42 (s, 6 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 3,96 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,85 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,23 (dt, J=5,7 y 8,3 Hz, 1 H); 7,86 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 11,62 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,83;

[M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385

Ejemplo 9c y Ejemplo 10c: Separación de la (+)-2-[2-[4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la (-)-2-[2-[4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 0,73 g de 2-[2-(4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (Ejemplo 4c) sobre columna Whelk 01 SS (1200 g, 10 μm, 8/35 cm), eluyente: Heptano/diclorometano/etanol/metanol: 65/25/5/5; caudal: 200 ml /min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 337 mg de (+)-2-[2-(4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco roto cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,25 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,60 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 3,16 (dd, J=8,3 y 16,1 Hz, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,69 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,89 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,69 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 6,52 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 6,99 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,44 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,51 (s, 1 H); 11,71 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,52;

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

Poder de rotación: α_D = +103,6° +/-1,8 (c = 0,32% en el DMSO)

Después el segundo enantiómero, es decir: 335 mg de (-)-2-[2-(4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco roto cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,25 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,60 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,16 (dd, J=8,7 y 16,3 Hz, 1 H); 3,40 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,69 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,89 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,69 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 6,52 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 6,99 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,44 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 9,50 (s, 1 H); 11,71 (m extendido, 1 H)

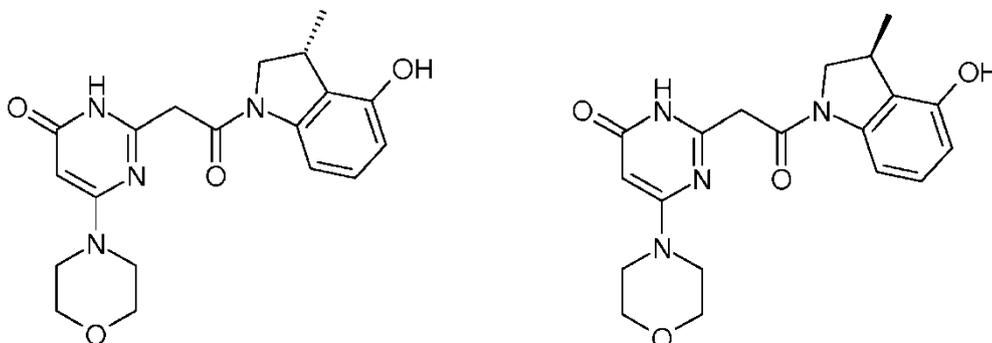
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,52;

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

Poder de rotación: $\alpha_D = -71,8^\circ \pm 1,4$ ($c = 0,33\%$ en el DMSO)

- 5 **Ejemplo 11c y ejemplo 12c: Síntesis de la (+)-2-{2-[4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la (-)-2-{2-[4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



- 10 Se prepara la (\pm)-2-{2-[4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c a partir de 0,70 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,44 g de 4-hidroxi-3-metil-indolina (Ejemplo de referencia 3c), de 0,68 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,65 ml de piridina y de 15 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen así 0,55 g de (\pm)-2-{2-[4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa vivo cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

20

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

- 25 Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 530 mg de (\pm)-2-{2-[4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona sobre columna Chiralpak AS (IK001) (1200 g, 20 μ m, 8/35 cm), eluyente: Heptano/etanol/metanol: 60/20/20; caudal: 200 ml /min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 189 mg de (+)-2-{2-[4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido rosado, cuyas características son las siguientes:

- 30 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,25 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 3,41 (m, 4 H); 3,46 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,67 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,72 (dd, $J=4,3$ y 10,3 Hz, 1 H); 3,77 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,22 (t, $J=10,3$ Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,50 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,97 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,50 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,45 (s ancho, 1 H); 11,58 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

- 35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,54;

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

Poder de rotación: $\alpha_D = +11^\circ \pm 0,7$ ($c = 0,34$ mg en 0,5 ml de metanol)

40

Después el segundo enantiómero, es decir: 183 mg de (-)-2-{2-[4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes:

- 45 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,25 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H); 3,42 (m, 4 H); 3,47 (m, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,67 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,72 (dd, $J=4,2$ y 10,3 Hz, 1 H); 3,77 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,22 (t, $J=10,3$ Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,50 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 6,97 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,50 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H); 9,46 (s ancho, 1 H); 11,58 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

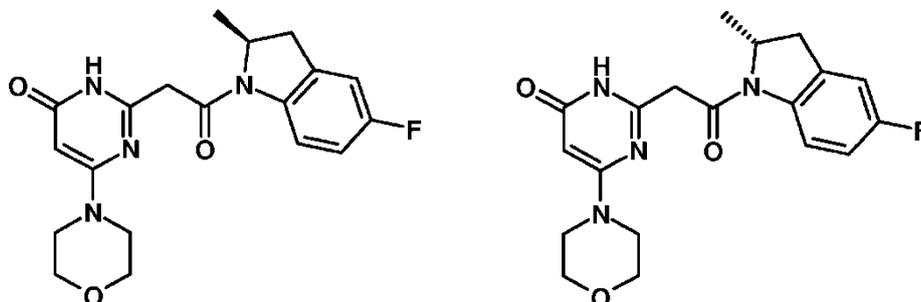
- 50 Tiempo de retención Tr (min) = 0,54;

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

Poder de rotación: $\alpha_D = -2,6^\circ \pm 0,5$ ($c = 0,38$ mg en 0,5 ml de metanol)

Ejemplo 13c y Ejemplo 14c: Síntesis de (+)-2-{2-[5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-{2-[5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

5



A una solución de 743 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1c) en 25 ml de N,N-dimetilformamida y 25 ml de piridina, se añaden 430 mg de 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 4c etapa 1c) y 872 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, después se añaden 100 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 580 mg de 2-{2-[5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna Whelk 01 SS, 10 μ m, (10 μ m, 80x350 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/diclorometano/etanol/Metanol: 70/20/5/5; caudal: 200 ml /min.

Se obtiene como primer enantiómero, 252 mg de (+)-2-{2-[5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,26 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,70 (m, 1 H); 3,34 a 3,48 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,71 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,91 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,00 (dt, $J=3,0$ y 9,1 Hz, 1 H); 7,15 (dd, $J=3,0$ y 9,1 Hz, 1 H); 7,95 (dd, $J=5,0$ y 9,1 Hz, 1 H); 11,65 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,72;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371;

Poder de rotación: $\alpha_D = +60,4^\circ$ (c=1,939 mg/0,5 ml CH₃OH)

Después el segundo enantiómero, 246 mg de (-)-2-{2-[5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,26 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H); 2,69 (m, 1 H); 3,35 a 3,47 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,71 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,91 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,00 (td, $J=3,0$ y 9,1 Hz, 1 H); 7,15 (dd, $J=3,0$ y 9,1 Hz, 1 H); 7,95 (dd, $J=5,0$ y 9,1 Hz, 1 H); 11,66 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

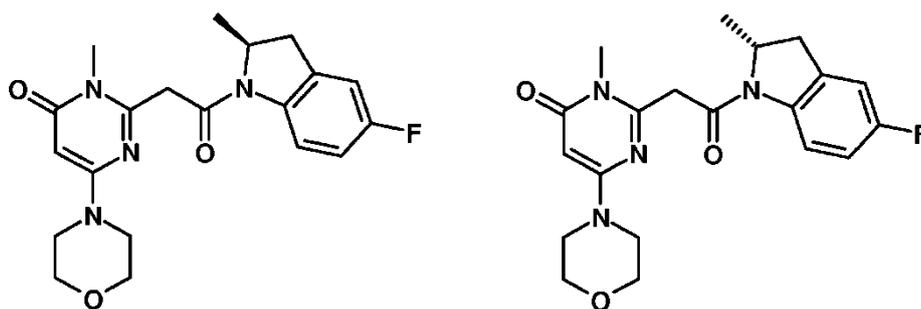
Tiempo de retención Tr (min) = 0,72;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371;

Poder de rotación: $\alpha_D = -57,9^\circ \pm 1,1$. (c=1,833mg/0,5 ml CH₃OH)

Ejemplo 15c y Ejemplo 16c: Síntesis de (+)-2-{2-[5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-{2-[5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

50



5 A una solución de 1,1 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en 25 ml de N,N-dimetilformamida y 25 ml de piridina se añaden 430 mg de 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 4c) y 872 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, después se añaden 100 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 538 mg de 2-{2-[(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

10 Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna Whelk 01 SS, 10 μ m, (10 μ m, 80x350 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/diclorometano/etanol/Metanol: 60/20/10/10; caudal: 240 ml/min.

15 Se obtiene como primer enantiómero, 212 mg de (+)-2-{2-[(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,28 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 2,70 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,36 a 3,44 (m, 5 H); 3,58 (m, 4 H); 4,02 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 4,27 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,00 (td, $J=2,9$ y 8,9 Hz, 1 H); 7,16 (dd, $J=2,9$ y 8,9 Hz, 1 H); 7,94 (dd, $J=5,0$ y 8,9 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,76;

[M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385;

30 Poder de rotación: $\alpha_D = +72,0^\circ$ (c=1,704 mg/0,5 ml CH₃OH)

Después el segundo enantiómero (TR =17,61 min), 210 mg de (-)-2-{2-[(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,28 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,70 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,37 a 3,44 (m, 5 H); 3,59 (m, 4 H); 4,02 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 4,27 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,00 (td, $J=3,0$ y 8,8 Hz, 1 H); 7,16 (dd, $J=3,0$ y 8,8 Hz, 1 H); 7,93 (dd, $J=5,1$ y 8,8 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

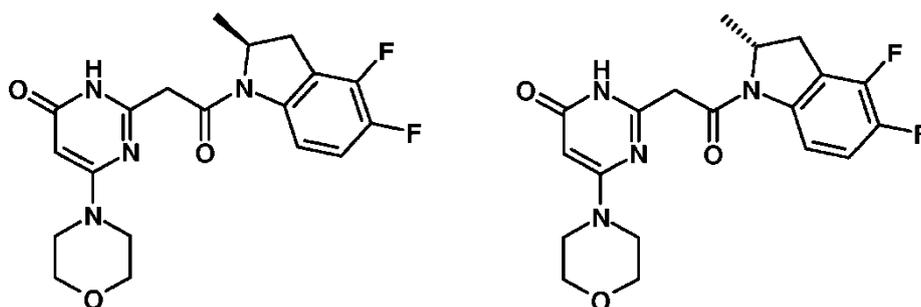
40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,76;

[M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385;

45 Poder de rotación: $\alpha_D = -59,5^\circ$ (c=2,182 mg/0,5 ml CH₃OH)

Ejemplo 17c y Ejemplo 18c: Síntesis de (+)-2-{2-[-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-{2-[-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

50



A una solución de 278 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1c) en 10 ml de N,N-dimetilformamida y 10 ml de piridina se añaden 180 mg de 4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 5c) y 326 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 230 mg de 2-{2-[4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna Whelk 01 SS, 10 μ m, (10 μ m, 75x350 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/diclorometano/etanol/Metanol: 70/20/5/5; caudal: 220 ml /min.

Se obtiene como primer enantiómero, 100 mg de (+)-2-{2-[4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H); 2,82 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,36 a 3,46 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,81 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,25 (td, $J=8,6$ y 11,2 Hz, 1 H); 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H); 11,71 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389;

Poder de rotación: $\alpha_D = +81^\circ$ (c=2,066 mg/1 ml DMSO)

Después el segundo enantiómero, 101 mg de (-)-2-{2-[4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,30 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,82 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 3,37 a 3,47 (m, 5 H); 3,57 a 3,63 (m, 4 H); 3,73 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 4,81 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,26 (td, $J=8,6$ y 11,2 Hz, 1 H); 7,74 (dd, $J=3,6$ y 8,6 Hz, 1 H); 11,71 (s ancho, 1 H)

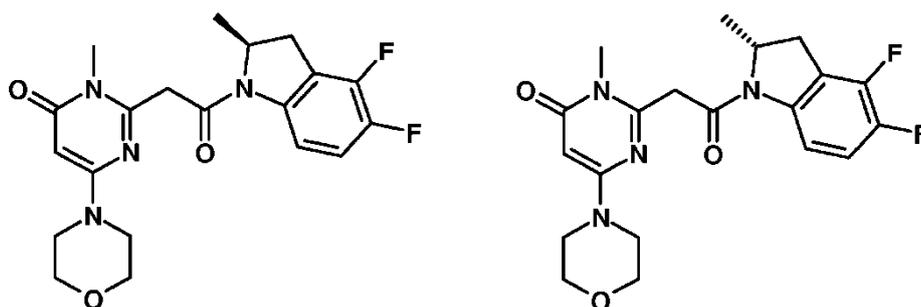
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389;

Poder de rotación: $\alpha_D = -80^\circ$ (c=2,438 mg/1 ml DMSO)

Ejemplo 19c y Ejemplo 20c: Síntesis de (+)-2-{2-[4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-{2-[4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5 A una solución de 278 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 9c) en 10 ml de N,N-dimetilformamida y 10 ml de piridina se añaden 180 mg de 4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 5c] y 326 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 230 mg de 2-{2-[-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

15 Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna Whelk 01 SS, 10 μ m, (10 μ m, 75x350 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/diclorometano/etanol/Metanol: 70/20/5/5; caudal: 220 ml /min.

Se obtiene como primer enantiómero, 100 mg de (+)-2-{2-[-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H); 2,82 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,36 a 3,46 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,81 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,25 (td, $J=8,6$ y 11,2 Hz, 1 H); 7,74 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H); 11,71 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389;

30 Poder de rotación: $\alpha_D = +81^\circ$ (c=2,066 mg/1 ml de DMSO)

Después el segundo enantiómero, 101 mg de (-)-2-{2-[-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,30 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,82 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 3,37 a 3,47 (m, 5 H); 3,57 a 3,63 (m, 4 H); 3,73 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 4,81 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,26 (td, $J=8,6$ y 11,2 Hz, 1 H); 7,74 (dd, $J=3,6$ y 8,6 Hz, 1 H); 11,71 (s ancho, 1 H)

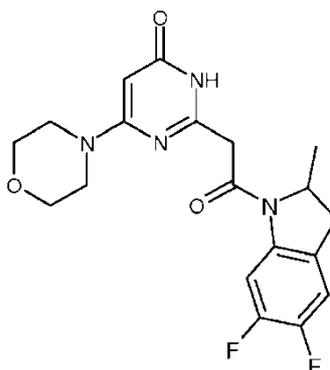
Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389;

45 Poder de rotación: $\alpha_D = -80^\circ$ (c=2,438 mg/1 ml DMSO)

Ejemplo 21c: Síntesis de 2-{2-[(+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



5 A una solución de 231 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (Obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1 c) en 8 ml de DMF y 8 ml de piridina, se añaden 150 mg de (-)-2-metil-5,6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 6c etapa 6c] y 272 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida.

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

10 Se añaden 50 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Se añade el ácido clorhídrico hasta PH=5-6. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 98/02 después 95/05 para dar 170 mg de 2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,27 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,68 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 3,36 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,40 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,76 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,39 (dd, $J=8,7$ y 9,8 Hz, 1 H); 7,90 (dd, $J=7,5$ y 12,1 Hz, 1 H); 11,70 (m extendido, 1 H)

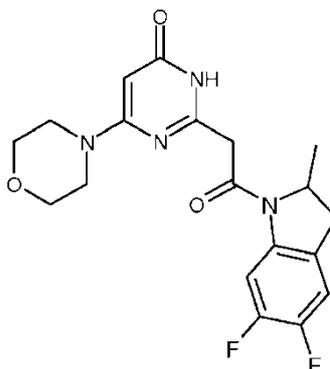
Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,76;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

25 Poder de rotación: $\alpha_D = +62,8 \pm 1,3$ (C= 1,771 mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 22c: Síntesis de 2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 21 c a partir de 231 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (Obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1c) y de 160 mg de (+)-2-metil-5,6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 6c etapa 6c]. Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02 después 95/05, se obtienen 247 mg de 2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

40 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,27 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,68 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 3,35 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,77 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,39 (dd, $J=8,7$ y 9,8 Hz, 1 H); 7,90 (dd, $J=7,5$ y 12,1 Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

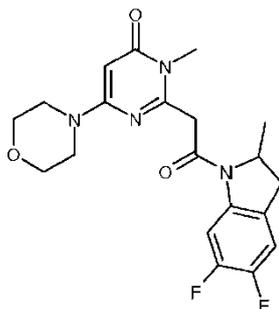
Tiempo de retención Tr (min) = 0,76;

5

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: $\alpha_D = -49,1 \pm 0,9$ (C=2,157mg/0,5 ml DMSO)

10 **Ejemplo 23c: Síntesis de 2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



15 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 21 c a partir de 304 mg de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (Obtenido en la etapa 2c del ejemplo 4c) y de 159 mg de (+)-2-metil-5,6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 6c etapa 6c]. Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 86 mg de 2-[2-((-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

20

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,29 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,69 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 4,03 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,28 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,77 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,40 (dd, $J=8,7$ y 9,8 Hz, 1 H); 7,89 (dd, $J=7,6$ y 12,0 Hz, 1 H)

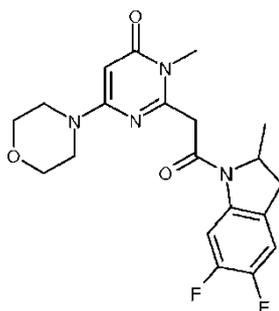
25

Tiempo de retención Tr (min) = 0,81;

[M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

30 Poder de rotación: $\alpha_D = -47,6 \pm 0,9$ (C=2,131mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 24c: Síntesis de 2-[2-(+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



35

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 21 c a partir de 315 mg de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (Obtenido en la etapa 2c del ejemplo 4c) y de 164 mg de (-)-2-metil-5,6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 6c etapa 6c]. Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 88 mg de 2-[2-(+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

40

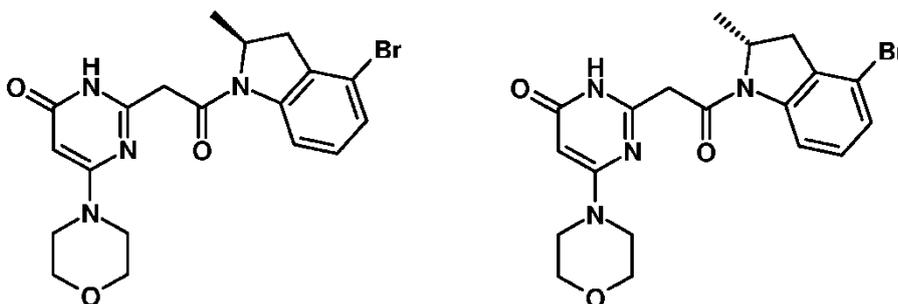
Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,29 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 2,69 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 4,03 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,28 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,77 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,40 (dd, $J=8,7$ y $9,8$ Hz, 1 H); 7,89 (dd, $J=7,5$ y $12,1$ Hz, 1 H)

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,81;

[M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

Poder de rotación: $\alpha_D = +25,9 \pm 0,8$ (C = 2,011 mg/0,5 ml DMSO)

10 **Ejemplo 25c y Ejemplo 26c: Síntesis de (+)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



15 A una solución de 221 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1c) en 7 ml de N,N-dimetilformamida y 7 ml de piridina, se añaden 150 mg de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 7c] y 217 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas, después se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 220 mg de 2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

20

25

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna Chiralpak T304 20 μ m, (20 μ m, 77x350 mm), eluyendo con una mezcla de: acetonitrilo/isopropanol: 90/10; caudal: 250 ml/min.

30 Se obtiene como primer enantiómero, 94 mg de (+)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,30 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H); 2,68 (m, 1 H); 3,27 a 3,45 (m parcialmente oculto, 5 H); 3,61 (m, 4 H); 3,74 (d, $J=15,2$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=15,2$ Hz, 1 H); 4,77 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,16 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,27 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,96 (d ancho, $J=7,8$ Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 433; [M-H]⁻: m/z 431;

Poder de rotación: $\alpha_D = +93,9^\circ$ (c=1,536 mg/0,5 ml DMSO)

45 Después el segundo enantiómero, 95,5 mg de (-)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

50 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,30 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H); 2,68 (m, 1 H); 3,25 a 3,45 (m parcialmente oculto, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=16,2$ Hz, 1 H); 4,75 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,16 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,26 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,96 (d ancho, $J=7,8$ Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

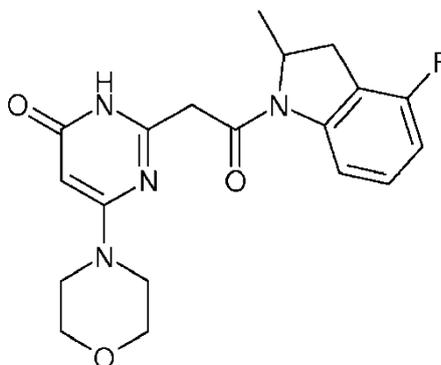
Espectrometría de masa: método A

55 Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 433; [M-H]⁻: m/z 431;

Poder de rotación: $\alpha_D = -98^\circ$ ($c=0,714$ mg/0,5 ml DMSO)

5 **Ejemplo 27c: Síntesis de la (-)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



10 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c a partir de 0,2 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 127 mg de (+)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 8c etapa 6c], de 0,20 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 123 μ l de piridina y de 3,5 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen así 0,15 g de (-)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,29 (d ancho, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,75 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,19 a 3,35 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,79 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 6,90 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,79 (d ancho, $J=8,6$ Hz, 1 H); 11,66 (m extendido, 1 H)

20 Espectrometría de masa: método A

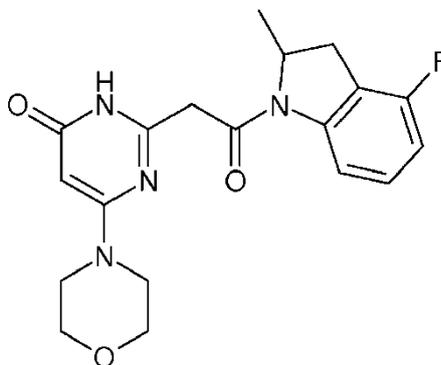
Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

25 Punto de fusión (Kofler): superior a 260°C

Poder de rotación: $\alpha_D = -73,2^\circ \pm 1,4$ ($c = 1,834$ mg en 0,5 ml de metanol)

30 **Ejemplo 28c: Síntesis de la (+)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



35 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c a partir de 0,22 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 116 mg de (-)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 8c etapa 6c], de 0,19 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 123 μ l de piridina y de 3,5 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen así 0,15 g de (+)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

40

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,29 (d ancho, $J=6,5$ Hz, 3 H); 2,76 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 3,20 a 3,37 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,93 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 6,90 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,79 (m extendido, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método B

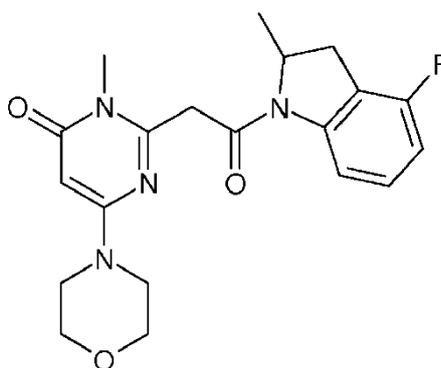
Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

10 Punto de fusión (Kofler): superior a 260°C

Poder de rotación: $\alpha_D = +77,0^\circ \pm 1,2$ (c = 2,55 mg en 0,5 ml de metanol)

15 **Ejemplo 29c: Síntesis de la (-)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



20 A una solución de 0,22 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (preparado en la etapa 2c del ejemplo 4c) en 3 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,19 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 120 μ l de piridina. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añaden rápidamente 0,11 g de (+)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 8c etapa 6c]. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 64 horas, después se trata con una mezcla de 20 ml de agua y 2 ml de acetato de etilo, después se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con 3 ml de agua y 3x6 ml de éter dietílico. El sólido obtenido se escurre, después se seca bajo presión reducida a 40°C. Se obtienen así 82 mg de (-)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

30 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,31 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H); 2,77 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H); 3,15 a 3,47 (m parcialmente oculto, 8 H); 3,58 (m, 4 H); 4,04 (d, $J=18,3$ Hz, 1 H); 4,29 (d, $J=18,3$ Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 6,91 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H); 7,25 (m, 1 H); 7,78 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H)

35 Espectrometría de masa: método A

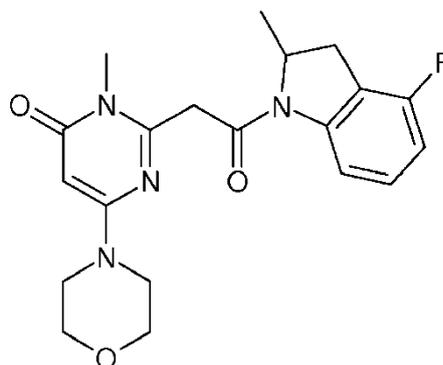
Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385

40 Punto de fusión (Kofler): 244°C

Poder de rotación: $\alpha_D = -33,0^\circ$ (c = 0,64 mg en 0,5 ml de metanol)

45 **Ejemplo 30c: Síntesis de la (+)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 29c a partir de 0,22 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (preparado en la etapa 2c del ejemplo 4c), de 0,11 g de (-)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 8c etapa 6c], de 0,19 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 120 μ l de piridina y de 3,0 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen así 79 mg de (+)-2-{2-[4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,31 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H); 2,77 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,18 a 3,41 (m parcialmente oculto, 8 H); 3,59 (m, 4 H); 4,04 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 4,29 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 4,79 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 6,91 (t, $J=8,6$ Hz, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,78 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

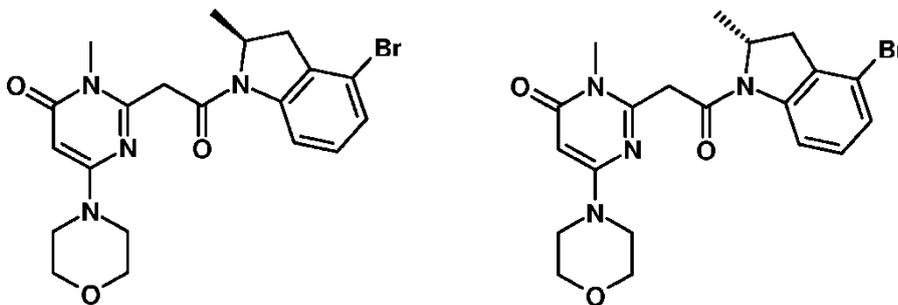
Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385

Punto de fusión (Kofler): 252°C

Poder de rotación: $\alpha_D = +90,0^\circ$ (c = 1,044 mg en 0,5 ml de metanol)

Ejemplo 31c y Ejemplo 32c: Síntesis de (+)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



A una solución de 272 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 4c) en 6,5 ml de N,N-dimetilformamida y 6,5 ml de piridina, se añaden 150 mg de 4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 7c] y 217 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas, después se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 236 mg de 2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna Whelk 01 SS, 10 μ m, (10 μ m, 46x250 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/etanol/metanol/TEA: 60/20/20/0,1; caudal: 250 ml /min.

Se obtiene el primer enantiómero, 60 mg de (+)-2-{2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,68 (m, 1 H); 3,32 (s, 3 H); 3,35 a 3,41 (m, 5 H); 3,58 (m, 4 H); 4,03 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H); 4,29 (d, $J=16,8$ Hz, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,16 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,27 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,95 (d ancho, $J=7,8$ Hz, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,89;

[M+H]⁺: m/z 447; [M-H]⁻: m/z 445;

10

Poder de rotación: $\alpha_D = +116,2^\circ$ (c=1,984 mg/0,5 ml de DMSO)

Después el segundo enantiómero, 61 mg de (-)-2-[2-[4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,31 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 2,68 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,32 (s, 3 H); 3,36 a 3,40 (m, 5 H); 3,58 (m, 4 H); 4,03 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,29 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,16 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,27 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H); 7,95 (d ancho, $J=8,1$ Hz, 1 H)

20 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,89;

[M+H]⁺: m/z 447; [M-H]⁻: m/z 445;

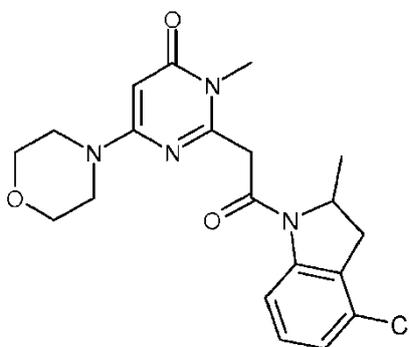
25

Poder de rotación: $\alpha_D = -91,2^\circ$ (c=1,706 mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 33c y Ejemplo 34c: Síntesis de (+)-2-[2-[4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-[2-[4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

30

Etapa 1c:



35

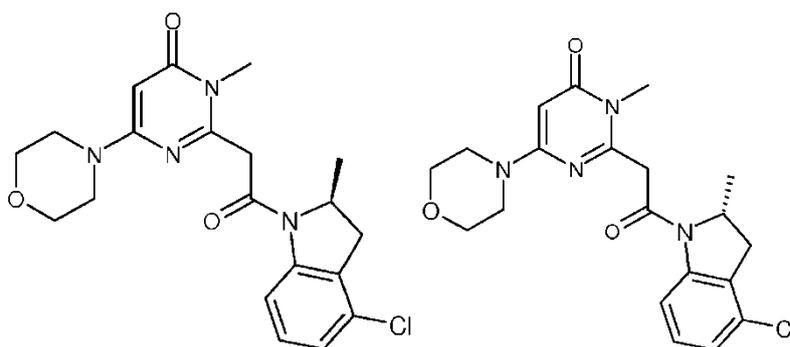
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 21 c a partir de 252 mg de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 4c) y de 152 mg de 4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H indolina [que se puede preparar según la patente US 4,416,884 (1983)]. Después de la purificación se obtienen 122 mg de 2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido que se separará sobre columna quiral en sus dos enantiómeros.

40

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,73 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,36 a 3,44 (m, 8 H); 3,58 (m, 4 H); 4,04 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,29 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,77 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H); 7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H)

45

Etapa 2c:



La separación de los dos enantiómeros de la 2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (195 mg) se ha realizado por cromatografía quiral:

5 Fase estacionaria: fase Whelk 01 SS, 5 μ m; fase móvil: Heptano (60%)/diclorometano (20%)/metanol (20%); caudal 42 ml /min.

10 El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 81 mg de la 2-[2-(+)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,74 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,39 (m, 5 H); 3,59 (m, 4 H); 4,04 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,29 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,13 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H); 7,91 (d ancho, $J=7,9$ Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,87;

[M+H]⁺: m/z 403; [M-H]⁻: m/z 401

Poder de rotación: $\alpha_D = +86,2 \pm 1,6$ (C= 1,504mg/0,5 ml DMSO)

25 El enantiómero levógiro se concentra para obtener 81 mg de la 2-[2-((-)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

30 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,31 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H); 2,73 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,38 (m, 5 H); 3,57 (m, 4 H); 4,04 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 4,29 (d, $J=17,1$ Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 7,13 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H); 7,24 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H); 7,91 (d ancho, $J=7,9$ Hz, 1 H)

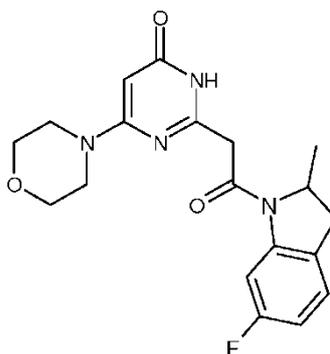
Espectrometría de masa: método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,87;

[M+H]⁺: m/z 403; [M-H]⁻: m/z 401

Poder de rotación: $\alpha_D = -79,3 \pm 1,5$ (C=1,708mg/0,5 ml DMSO)

40 **Ejemplo 35c: Síntesis de 2-[2-(+)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 21 c a partir de 115 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio (obtenido en la etapa 2c del ejemplo 1c) y de 62 mg de (-)-2-metil-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 9c etapa 5c]. Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02 después 95/05, se obtienen 113 mg de 2-[2-((+)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,27 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,67 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,33 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,94 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,76 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 6,86 (ddd, $J=2,6$ y 8,3 y 9,2 Hz, 1 H); 7,29 (dd, $J=5,7$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,72 (d ancho, $J=11,0$ Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

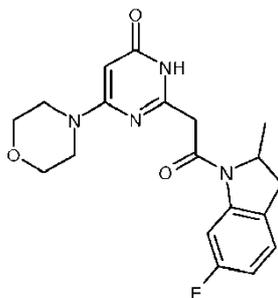
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

Poder de rotación: $\alpha_D = +60,0 \pm 1,0$ (C=2,778mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 36c: Síntesis de 2-[2-((-)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 15c a partir de 115 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio y de 62 mg de (+)-2-metil-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 9c etapa 5c]. Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02 después 95/05, se obtienen 84 mg de 2-[2-((-)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,27 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,67 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,27 a 3,38 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,94 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,76 (m, 1 H); 5,21 (s, 1); 6,86 (ddd, $J=2,6$ y 8,3 y 9,2 Hz, 1 H); 7,29 (dd, $J=5,7$ y 8,3 Hz, 1 H); 7,72 (d ancho, $J=11,0$ Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73;

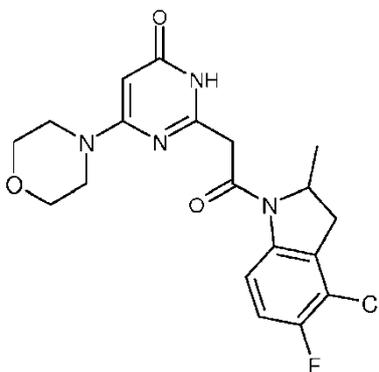
[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 373

Poder de rotación: $\alpha_D = -54,6 \pm 0,9$ (C=2,702mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 37c y Ejemplo 38c: Síntesis de (+)-2-[2-[4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de (-)-2-[2-[4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

Etapa 1c:

2-[2-(4-Cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]1-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



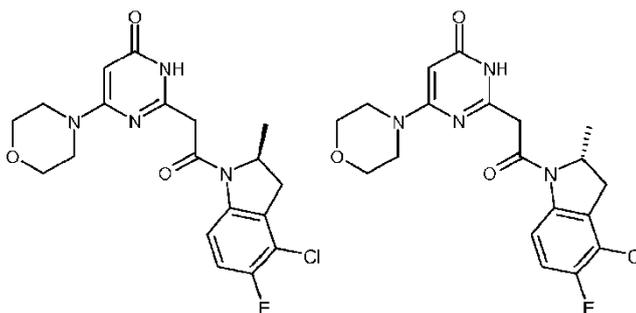
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c etapa 3c a partir de 248 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio y de 160 mg de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 10c). Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 99/01 después 98/02, se obtienen 157 mg de 2-[2-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido que se separará sobre columna quiral en sus dos enantiómeros.

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 407; [M-H]⁻: m/z 405

Etapa 2c:



La separación de los dos enantiómeros de la 2-[2-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (157 mg) se ha realizado por cromatografía quiral:

Fase estacionaria: fase Whelk 01 SS, 5 μ m; fase móvil: Heptano (65%)/diclorometano (20%)/metanol (10%)/etanol (5%); caudal 43 ml /min.

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 58 mg de la 2-[2-(+)-4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,31 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,76 (d, J=17,4 Hz, 1 H); 3,41 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,24 (t, J=9,2 Hz, 1 H); 7,90 (m ancho, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 407; [M-H]⁻: m/z 405

5 Poder de rotación: $\alpha_D = +25,8 \pm 1,0$ (C=1,506 mg/0,5 ml DMSO)

El enantiómero levógiro se concentra para obtener 52 mg de la 2-[2-((-)-4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,31 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,76 (d, J=17,4 Hz, 1 H); 3,41 (m, 5 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,80 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,24 (t, J=9,2 Hz, 1 H); 7,90 (m ancho, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

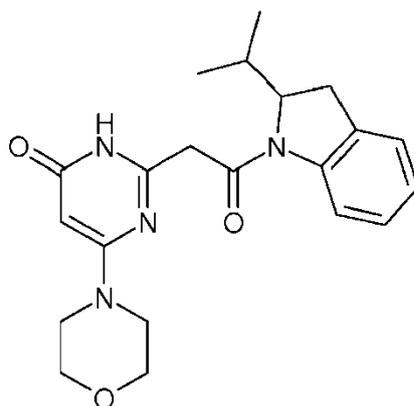
15

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 407; [M-H]⁻: m/z 405

20 Poder de rotación: $\alpha_D = -24,9 \pm 0,9$ (C= 1,704mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 39c: Síntesis de la (-)-2-[2-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona:



25

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c a partir de 0,30 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,17 g de (-)-2-isopropil-indolina, de 0,27 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,26 ml de piridina y de 4,4 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen así 0,25 g de (-)-2-[2-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Ejemplo de referencia 11c) en forma de un sólido rosa muy pálido cuyas características son las siguientes:

30

35 Espectro RMN 1 H (400MHz): para este lote, todas las señales son anchas con: 0,58 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,19 (m, 1 H); 2,92 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 3,18 (dd, J=9,8 y 16,4 Hz, 1 H); 3,40 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,75 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,54 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 7,01 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,14 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,66 (m, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

40

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 383; [M-H]⁻: m/z 381

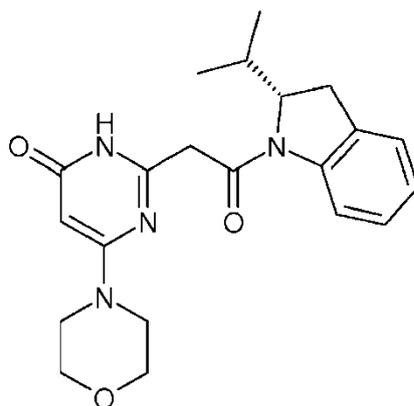
Punto de fusión (Kofler): 172°C

45

Poder de rotación: $\alpha_D = -110,8^\circ \pm 1,8$ (c = 0,35% en el DMSO)

Ejemplo 40c: Síntesis de la (+)-2-[2-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona:

50



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c a partir de 0,27 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,15 g de (+)-2-isopropil-indolina, de 0,24 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,23 ml de piridina y de 3,8 ml de N,N-dimetilformamida. Se obtienen así 0,24 g de (+)-2-[2-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Ejemplo de referencia 12c) en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): para este lote, todas las señales son anchas con: 0,58 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 0,94 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 2,20 (m, 1 H); 2,93 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,18 (dd, J=9,7 y 16,3 Hz, 1 H); 3,40 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,75 (d, J=15,4 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,4 Hz, 1 H); 4,54 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,01 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,14 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,67 (s, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

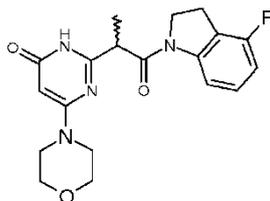
Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 383; [M-H]⁻: m/z 381

Punto de fusión (Kofler): 174°C

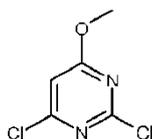
Poder de rotación: $\alpha_D = +117,3^\circ \pm 1,6$ (c = 2,857 mg en 0,5 ml de metanol)

Ejemplo 41c: Síntesis de 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1c:

2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina



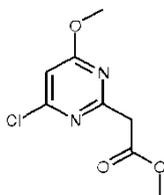
A una solución de 11 g de 2,4,6-tricloropirimidina en 140 ml de metanol enfiada a 0°C en un baño de hielo, se añaden, gota a gota, 3,24 g de metilato de sodio previamente disuelto en 13 ml de metanol. Se retira el baño de hielo. El medio de reacción se agita a 0°C durante 45 minutos, después el baño de enfriamiento se retira para dejar la que temperatura suba hasta la temperatura ambiente. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 30 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar un aceite que se deja cristalizar durante 24 horas a temperatura ambiente. El producto cristaliza en forma de agujas en medio de un aceite. Las agujas se separan para dar 3,94 g de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

El: $[M]^+$. $m/z = 178$; pico de base: $m/z = 148$

5 **Etapa 2c:**

Éster etílico del ácido (4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético



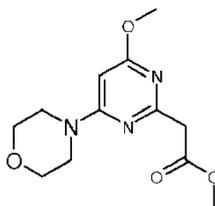
10 A una solución de 7,4 g de 2,4-dicloro-6-metoxi-pirimidina y 4,5 ml de acetato de etilo en 100 ml de THF anhidro enfriada a -75°C en un baño de hielo seco/acetona, se añaden, gota a gota, 91,4 ml de litio bis(trimetilsilil)amida 1 M (THF). El medio de reacción se agita a -75°C durante una hora. El baño de enfriamiento se retira para dejar que la temperatura suba a 22°C . El medio de reacción se agita a 22°C durante una hora. Se añaden 100 ml de agua y 400
15 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 9,5 g del éster etílico del ácido (4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en forma de un aceite naranja cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,80; $[M+H]^+$: m/z 231;

Etapa 3c:

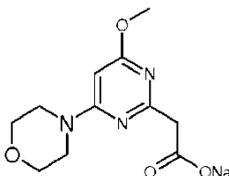
25 **Éster etílico del ácido (4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético**



30 En un tubo para microondas, se mezclan 1,5 g del éster etílico del ácido (4-cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético y 20 ml de morfolina. Después de la irradiación con microondas durante 1h a 90°C , la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida después se diluye con 300 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua. Después de la decantación se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. Se obtienen así 1,9 g del éster etílico del ácido (4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético en forma de un aceite viscoso que cristaliza y que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.
35

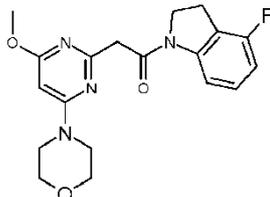
Etapa 4c:

(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acetato de sodio

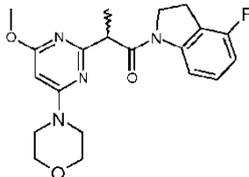


40 A una solución de 2,5 g del éster etílico del ácido (4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético en 15 ml de THF se añaden 8,8 ml de sosa 1N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas después se concentra bajo presión reducida. Después del secado en estufa al vacío, se obtienen 2,4 g de (4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acetato de sodio que se utilizará tal cual en la etapa siguiente.
45

Etapa 5c:

1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-etanona

- 5 A una solución de 1,7 g de (4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 15 ml de DMF y 5 ml de piridina se añaden 1,2 g de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol y 1,9 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida después se diluye en 80 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo. El precipitado formado se lava con 15 ml de éter etílico después con 15 ml de éter de petróleo. Después del secado bajo presión
- 10 reducida, se obtiene 1,53 g de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido rosado utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 6c:**15 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-propan-1-ona**

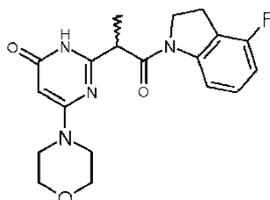
- 20 Se enfrían 300 mg de 1-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-etanona disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano a -78°C con la ayuda de un baño de hielo seco. Se añaden lentamente 2,65 ml de potasio bis(trimetilsilil)amida 1 N en el THF, manteniendo la temperatura a -75°C. Después de 30 minutos de agitación, se añaden 0,125 ml de yoduro de metilo y se prosigue la agitación durante 2h15. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de una solución saturada en cloruro de amonio y 30 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con 5 veces 15 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra
- 25 bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de metanol 99/01 para dar 215 mg de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-propan-1-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

- 30 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,42 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,11 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,48 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,77 (s, 3 H); 3,95 a 4,09 (m, 2 H); 4,30 (m, 1 H); 5,94 (s, 1 H); 6,81 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,19 (m, 1 H); 7,92 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

- 35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,96;

[M+H]⁺: m/z 387;

Etapa 7c:**40 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**

- 45 En un tubo para microonda, se añaden 210 mg de 1-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-propan-1-ona, 270 mg de yoduro de potasio, 7 ml de acetonitrilo y 208 ml de trimetilclorosilano. Después de la irradiación bajo microondas durante una hora a una temperatura de 100°C, el medio de reacción se diluye con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre

sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se agita en presencia de 5 ml de acetato de etilo y de 20 ml de éter de petróleo. El sólido obtenido se filtra y después se seca bajo presión reducida. Se obtienen así 163 mg de 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,42 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 3,16 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 3,94 a 4,10 (m, 2 H); 4,24 (m, 1 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 6,85 (t, J=8,7 Hz, 1 H); 7,21 (m, 1 H); 7,88 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H); 11,73 (m extendido, 1 H)

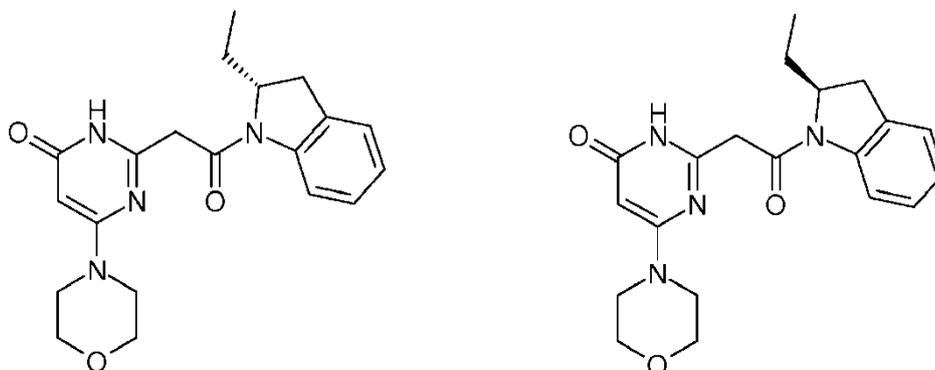
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,71;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

Ejemplo 42c y Ejemplo 43c:

Síntesis de la (+)-2-[2-(2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona y de la (-)-2-[2-(2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



La (±)-2-[2-(2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1c a partir de 0,40 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,25 g de 2-etil-indolina [que se puede preparar según la patente WO2009065920], de 0,39 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 250 µl de piridina y de 6,5 ml de N,N-dimetilformamida. Después de la purificación por cromatografía sobre un cartucho de 25 g de sílice 15-40 µm, eluyendo sucesivamente con mezclas diclorometano/metanol 99/1, después 98/2 y 97/3 v/v, a un caudal de 30 ml/min, se obtienen 0,35 g de (±)-2-[2-(2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un merengue blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,76;

[M+H]⁺: m/z 369; [M-H]⁻: m/z 367

Punto de fusión (Kofler): 155°C

Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 350 mg de (±)-2-[2-(2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona sobre columna Chiralpak AY (1080 g, 20 µm, 10/23 cm), eluyente: acetonitrilo/isopropanol: 90/10; caudal: 400 ml/min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 138 mg de (+)-2-[2-(2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona, en forma de un merengue blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 0,85 (t, J=7,5 Hz, 3 H); 1,55 (m, 1 H); 1,71 (m, 1 H); 2,84 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,31 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,71 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 4,52 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,03 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,26 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,94 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 369; [M-H]⁻: m/z 367

Poder de rotación: $\alpha_D = +109^\circ$ (c = 1,438 mg en 0,5 ml de DMSO)

- 5 Después el segundo enantiómero, es decir: 142 mg de (-)-2-[2-(2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un merengue blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 0,85 (t, J=7,5 Hz, 3 H); 1,55 (m, 1 H); 1,73 (m, 1 H); 2,84 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,30 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,71 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 4,53 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,03 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,94 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

- 15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

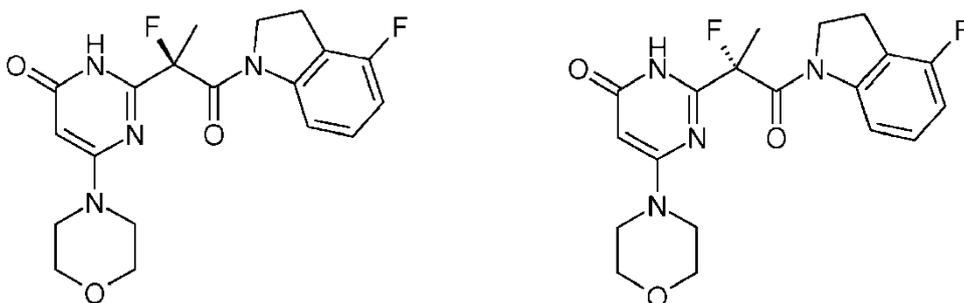
[M+H]⁺: m/z 369; [M-H]⁻: m/z 367

Poder de rotación: $\alpha_D = -89^\circ$ (c = 0,883 mg en 0,5 ml de DMSO)

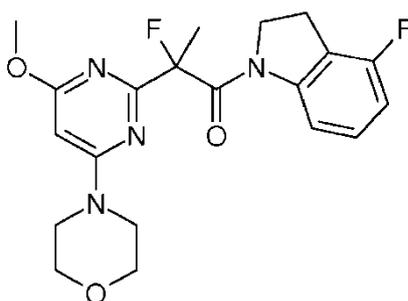
20

Ejemplo 44c y Ejemplo 45c (que no pertenece a la invención):

25 **Síntesis de la (-)-2-[2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la (+)-2-[2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**

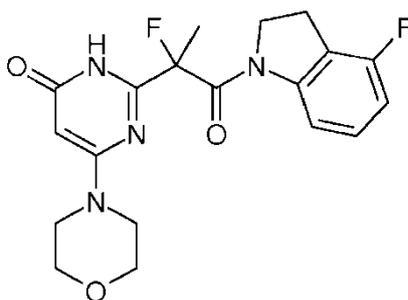


30 **Etapas 1 c:**



35 A una solución de 386 mg de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-propan-1-ona, que puede ser obtenida según el ejemplo 41c etapa 6c, disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano y enfriada a -78°C con la ayuda de un baño de hielo seco, se añaden lentamente 2,4 ml de potasio bis(trimetilsilil)amida 0,91 M en el THF manteniendo la temperatura a -70°C . Después de 30 minutos de agitación, se añade una solución de 694 mg de N-fluorobencenosulfonimida en 5 ml de tetrahidrofurano y se prosigue la agitación a -70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con 20 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con diclorometano para dar 340 mg de 2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-[4-metoxi-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]propan-1-ona en forma de un sólido amarillo pálido que se utilizará tal cual en la etapa siguiente.

45 **Etapas 2c:**



A 340 mg de 2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-2-[4-metoxi-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]propan-1-ona, obtenida según la etapa anterior, se añaden 17 ml de ácido clorhídrico (4M en el dioxano). El medio de reacción se agita a reflujo durante 5 horas, se deja volver a temperatura ambiente después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 98/02 para dar 236 mg de 2-[2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3*H*-ona racémico en forma de un sólido blanco que se utilizará tal cual en la etapa siguiente.

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,86 (d, J=23,2 Hz, 3 H); 3,10 (m, 2 H); 3,42 (m, 4H); 3,58 (m, 4 H); 3,84 (m, 1 H); 4,21 (m, 1 H); 5,61 (m extendido, 1 H); 6,91 (t, J=8,4 Hz, 1 H); 7,25 (dt, J=5,9 y 8,4 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1 H); 11,81 (m extendido, 1 H) Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

[M+H]⁺: m/z 391;

[M-H]⁻: m/z 389; [2M-H]⁻: m/z 779 (pico de base)

Etapa 3c:

Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 200 mg de (±)-2-[2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3*H*-ona sobre columna Chiralpak AY-H (5 μm, 30x250 mm) eluyente: Heptano/etanol/metanol/trietilamina: 75/20/5/0,1; caudal: 43 ml /min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 65 mg de (-)-2-[2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3*H*-ona, en forma de un liofilizado blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,85 (d, J=23,2 Hz, 3 H); 3,10 (m, 2 H); 3,42 (m, 4H); 3,59 (m, 4 H); 3,84 (m, 1 H); 4,21 (m, 1 H); 5,62 (m extendido, 1 H); 6,91 (t, J=8,4 Hz, 1 H); 7,25 (dt, J=5,9 y 8,4 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1 H); 11,79 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: α_D = -68,6° +/- 1,3 (c = 1,767 mg en 0,5 ml de DMSO)

Después el segundo enantiómero, es decir: 71 mg de (+)-2-[2-fluoro-1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3*H*-ona, en forma de un liofilizado blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,85 (d, J=23,2 Hz, 3 H); 3,11 (m, 2 H); 3,42 (m, 4H); 3,58 (m, 4 H); 3,84 (m, 1 H); 4,21 (m, 1 H); 5,61 (m extendido, 1 H); 6,91 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,25 (dt, J=6,1 y 8,3 Hz, 1 H); 7,92 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 11,79 (m extendido, 1 H) Espectrometría de masa: método A

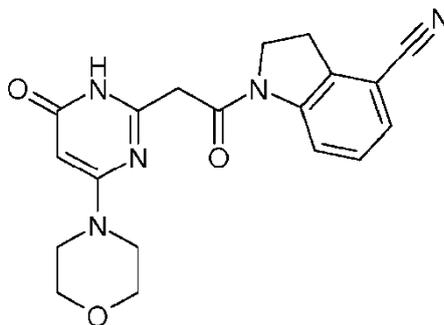
Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 391; [M-H]⁻: m/z 389

Poder de rotación: α_D = +75,2 +/- 1,5 (c = 1,532 mg en 0,5 ml de DMSO)

55 Ejemplo 46c: Síntesis de 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-carbonitrilo

VAC.SON5,167,1



5 A una solución de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, obtenido según el ejemplo 1c etapa 2c, en 3 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 242 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, 371 mg de N,N-diisopropilamina y 210 mg de clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge con 100 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua y éter de petróleo. El sólido obtenido se escurre, después se seca bajo presión reducida a 40°C. Se obtienen así 190 mg de 1-[[4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-carbonitrilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,36 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,79 (s, 2 H); 4,23 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,38 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,45 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 8,27 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 11,62 (s ancho, 1 H)

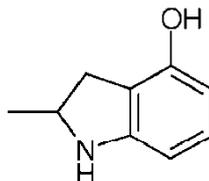
20 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,61;

[M+H]⁺: m/z 366; [M-H]⁻: m/z 361

25 **Ejemplos de referencia para la preparación de los compuestos de la fórmula (Ic)**

Ejemplo de referencia 1c: 4-hidroxi-2-metil-indolina:



30 A una solución de 1 g de 4-hidroxi-2-metil-indol en 35 ml de ácido acético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a 14°C, se añade progresivamente 1,35 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura próxima a 14°C durante 15 minutos, después se deja calentarse hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se trata con 15 ml de agua, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 75 ml de acetato de etilo, después se trata con 60 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la agitación durante 1 hora y después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 80/20 v/v, con un caudal de 80 ml/min. Se obtienen así 0,87 g de 4-hidroxi-2-metil-indolina en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

45 Espectro RMN 1 H (400MHz, CDCl₃): 2,46 (s, 3 H); 6,30 (d, J=0,7 Hz, 1 H); 6,74 (dd, J=7,9 y 10,6 Hz, 1 H); 7,02 (dt, J=4,9 y 7,9 Hz, 1 H); 7,08 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,95 (s ancho, 1 H)

Ejemplo de referencia 2c: 4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol

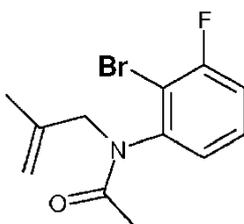
Etapa 1 c:

50



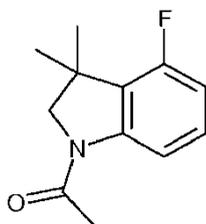
5 A una solución de 3 g de 2-bromo-3-fluoro anilina en 30 ml de diclorometano, se añaden 2,7 ml de trietilamina, después 1,2 ml de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agita durante 72 horas después se trata con una mezcla de agua y de diclorometano. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra para dar 3,75 g de N-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-acetamida.

Etapa 2c:

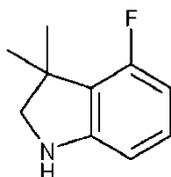


10
15 A una solución de 3 g de N-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-acetamida en 25 ml de tolueno se añaden 2 g de 3-bromo-2-metilpropeno, 1,9 g de carbonato de potasio y 570 mg de hidruro de sodio (dispersión en el aceite al 60%). La mezcla de reacción se coloca bajo atmósfera de argón y se calienta a 75°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se lava después con agua y de acetato de etilo, la fase orgánica se lava después con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar 3,8 g de N-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-N-(2-metil-alil)-acetamida.

20 **Etapa 3c:**



25
30 A una solución de 1,5 g de N-(2-bromo-3-fluoro-fenil)-N-(2-metil-alil)-acetamida en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 59 mg de acetato de paladio, 1,5 g de clorhidrato de tetrabutil amonio y 1,8 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a 100°C bajo atmósfera de argón durante 16 horas. Después del enfriamiento, se añaden 50 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava después con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (50/50: v/v) para dar 520 mg de 1-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en forma de un aceite amarillo.



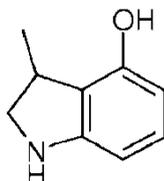
35 **Etapa 4c:**

Una solución de 520 mg de 1-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en 10 ml de ácido clorhídrico concentrada se calienta a 90°C durante 2 horas. La solución se trata después con bicarbonato de sodio hasta pH7 y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se filtra sobre columna separadora de fase y se concentra bajo

presión reducida para dar 300 mg de 4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite marrón cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,31 (s, 6 H); 3,17 a 3,22 (m, 2 H); 5,76 (m ancho, 1 H); 6,19 a 6,31 (m, 2 H); 6,91 (m, 1 H)

Ejemplo de referencia 3c: 4-hidroxi-3-metil-indolina



A una solución de 1,0 g de 3-metil-1H-indol-4-ol en 35 ml de ácido acético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a 15°C, se añade progresivamente 1,35 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se deja calentarse hasta temperatura ambiente. Después de 16,5 horas, la mezcla de reacción se trata con 15 ml de agua, después se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 75 ml de acetato de etilo, después se trata con 60 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de una agitación durante 1 hora y después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 80/20 v/v, con un caudal de 80 ml/min. Se obtienen así 0,45 g de 4-hidroxi-3-metil-indolina en forma de un sólido amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

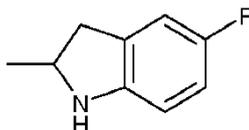
Tiempo de retención Tr (min) = 0,14;

[M+H]⁺: m/z 150

Punto de fusión (Kofler): 115°C

Ejemplo de referencia 4c: 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

Etapa 1c:



A una solución de 5 g de 5-fluoro-2-metilindol en 60 ml de ácido trifluoroacético enfriada a 5°C, se añaden en cuatro veces 6,22 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos después cinco horas a temperatura ambiente.

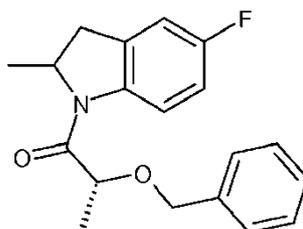
El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añaden 700 ml de agua helada, 150 ml de sosa al 31%, después 300 ml de acetato de etilo. Se agita a temperatura ambiente durante una hora. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 2,14 g de 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,24; [M+H]⁺: m/z 152;

Etapa 2c:

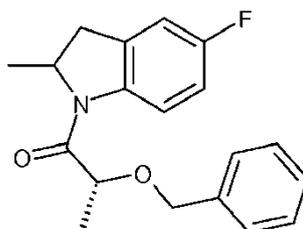
(R)-1-(5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxy-propan-1-ona: diaestereoisómero A



y

(R)-1-(5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B

5



A una solución de 4,17 g de ácido o-bencil-D-láctico en 17 ml de DMF y 3,43 ml de piridina se añaden 2,9 g de 5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y 5,3 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida.

10

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano, después Heptano/acetato de etilo 95/05, después Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 2,8 g de (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

15

Espectrometría de masa: método A

20

Tiempo de retención Tr (min) = 1,08;

[M+H]⁺: m/z 314

25

y 2,63 g de (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

30

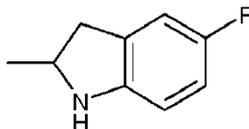
Tiempo de retención Tr (min) = 1,06;

[M+H]⁺: m/z 314; pico de base: m/z 242

Etapa (3a)c:

35

(+)-5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



40

A una solución de 2,8 g de (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en 28 ml de etanol se añaden 28 ml de ácido clorhídrico al 37%.

El medio de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas.

45

El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 260 ml de agua. Se añade la sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con 200 ml de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo

obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,29 g de (+)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

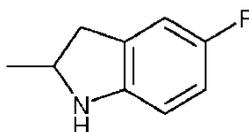
5

Tiempo de retención Tr (min) = 0,25; [M+H]⁺: m/z 152

Poder de rotación: $\alpha_D = +8,2 \pm 0,7$. C=1,801mg/0,5 ml DMSO

10 **Etapa (3b)c:**

(-)-5-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



15

A una solución de 2,63 g (R)-1-(5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxy-propan-1-ona: diaestereoisómero B de en 26,5 ml de etanol se añaden 26,5 ml de ácido clorhídrico al 37%.

El medio de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas.

20

El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 250 ml de agua. Se añade la sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con 200 ml de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,11 g de (-)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

25

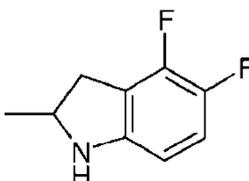
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,24; [M+H]⁺: m/z 152;

30

PR=-7,9 \pm 0,4. C=3,023mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo de referencia 5c: 4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



35

A una solución de 1 g de 4,5-difluoro-2-metil-indol en 20 ml de ácido acético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a 5°C, se añaden progresivamente 750 mg de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se añaden 5 ml de agua. La mezcla se concentra después bajo presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo, después se trata con 60 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la agitación durante 1 hora y después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla Heptano/acetato de etilo 80/20 v/v. Se obtienen así 0,37 g de 4-hidroxi-2-metil-indolina en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

40

Espectro RMN 1 H (400MHz, CDCl₃): 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3 H); 2,54 (dd, J=7,7 y 16,0 Hz, 1 H); 3,13 (dd, J=8,8 y 16,0 Hz, 1 H); 3,94 (m, 1 H); 5,75 (m ancho, 1 H); 6,17 (dd, J=3,5 y 8,6 Hz, 1 H); 6,89 (td J=8,6 y 11,4 Hz, 1 H)

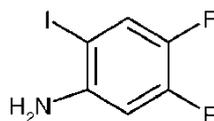
45

Ejemplo de referencia 6c: 2-metil-5,6-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol

Etapa 1c:

4,5,-Difluoro-2-yodo-anilina

55



A una suspensión de 6,45 g de 3,4-difluoroanilina en 250 ml de agua, se añaden, a temperatura ambiente, 16,5 g de yodo y 6,3 g de bicarbonato de sodio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se añade una solución saturada de tiosulfato de sodio, después se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida para dar 12 g de 4,5,-difluoro-2-yodo-anilina cuyas características son las siguientes:

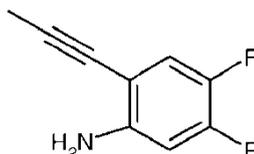
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,90;

[M+H]⁺: m/z 256; pico de base: m/z 297

Etapa 2c:

4,5-Difluoro-2-prop-1-inil-fenilamina



A una solución de 19 g de 4,5,-difluoro-2-yodo-anilina en 150 ml de trietilamina, se añaden, a temperatura ambiente, 426 mg de yoduro de cobre (I) y 523 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La suspensión se enfría a -30°C en un baño de hielo seco/etanol. Por otro lado, se condensan 20 ml de propino por burbujeo en una trampa enfriada a -70°C con la ayuda de una mezcla de hielo seco/metanol. El propino se añade sobre la suspensión enfriada a -30°C. Se conserva el baño enfriador. Se deja la temperatura subir hasta la temperatura ambiente durante la noche.

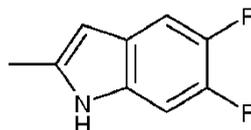
Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua y con acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/diclorometano 80/20 para dar 10,8 g de 4,5-difluoro-2-prop-1-inil-fenilamina cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,90; [M+H]⁺: m/z 168

Etapa 3c:

5,6-Difluoro-2-metil-indol



A una solución de 10,8 g de 4,5-difluoro-2-prop-1-inil-fenilamina en 100 ml de DMF, se añaden 246 mg de yoduro de cobre (I). El medio de reacción se calienta a reflujo durante una hora.

Después del enfriamiento, se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo bruto obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/diclorometano 90/10 para dar 7,2 g de 5,6-difluoro-2-metil-indol cuyas características son las siguientes:

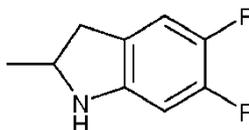
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94;

[M-H]⁻: m/z 166

Etapa 4c:

5 **5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**



10 A una solución de 7,2 g de 5,6-difluoro-2-metilindol en 220 ml de ácido acético enfriada a 15°C, se añaden en 3 veces 8,11 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 15°C durante 30 minutos después 4 horas a temperatura ambiente.

15 El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añaden 900 ml de agua helada. Se añade el amoniaco al 30% hasta PH = 9. Se extrae 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 6,3 g de 5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

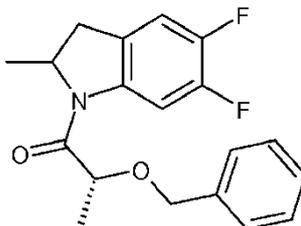
20 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,53;

[M+H]⁺: m/z 170;

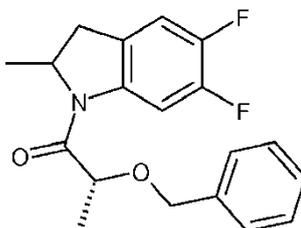
25 **Etapa 5c:**

(R)-1-(5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A



30 y

(R)-1-(5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B



35 Los productos se preparan siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1 c (Etapa 2c) a partir de 6,3 g de (5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y de 6,8 g de ácido o-bencil-D-láctico. Después de la purificación sobre columna de sílice, se obtienen 6,45 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,11;

M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

45 y 6,29 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

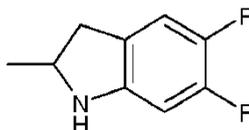
Tiempo de retención Tr (min) = 1,10;

5 [M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

Etapa (6a)c:

(+)-5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

10



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 4c (Etapa 3c) a partir de 6,45 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A y de 64,5 ml de ácido clorhídrico al 37%.

15

Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtienen 2,7 g de (+)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

20 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,53; [M+H]⁺: m/z 170;

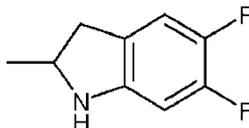
Poder de rotación: $\alpha_D = +17,6 \pm 0,7$. C = 1,834mg/0,5 ml DMSO

25

Etapa (6b)c:

(-)-5,6-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

30



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 4c (Etapa 3c) a partir de 6,29 g de (R)-1-(5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B y de 63 ml de ácido clorhídrico al 37%.

35

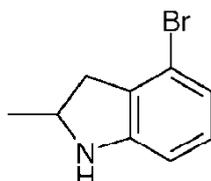
Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtienen 2,76 g de (-)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55; [M+H]⁺: m/z 170;

Poder de rotación: $\alpha_D = -6,7 \pm 0,6$. C = 1,832mg/0,5 ml DMSO

45 **Ejemplo de referencia 7c: 4-Bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**



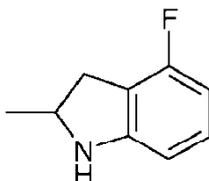
A una solución de 8,90 g de 4-bromo-2-metil-indol (que se puede preparar según la patente US2010/160647 A1, 2010) en 310 ml de ácido acético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a 14°C, se añaden progresivamente 7,99 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura próxima a 14°C durante 15 minutos, después se deja calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en un matraz Erlenmeyer que contiene agua helada (200 ml) después el pH se lleva hasta 9 con

50

una solución de amoníaco acuoso. El medio de reacción se extrae con diclorometano (2x200 ml) después las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, después se concentran en seco bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de Heptano y de acetato de etilo (90/10), se obtienen 5,92 g de 4-bromo-2-metil-indolina cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 2,47 (dd, J=7,9 y 16,0 Hz, 1 H); 3,05 (dd, J=8,9 y 16,1 Hz, 1 H); 3,84 a 3,97 (m, 1 H); 5,98 (s ancho, 1 H); 6,39 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 6,62 (dd, J=0,8 y 8,0 Hz, 1 H); 6,82 (t, J=7,9 Hz, 1 H)

Ejemplo de referencia 8c: (+)-4-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y (-)-4-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



Etapa 1c

A una solución de 5 g de 3-fluoro-2-metil-anilina en 25 ml de tetrahidrofurano, se añaden 9,9 g de di-*terc*-butil-dicarbonato. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo agitación durante 16 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. Se tritura el resto en 20 ml de ciclohexano y el precipitado obtenido se filtra sobre vidrio sinterizado, se escurre y después se seca bajo presión reducida a 40°C. Se obtienen así 7,1 g de (3-fluoro-2-metil-fenil)-carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco brillante cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: EI: [M]⁺. m/z = 225
método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,04;

[M+H-tBu]⁺: m/z 170; mic de base m/z: 211

Punto de fusión (Kofler): 72°C

Etapa 2c

A una solución de 0,5 g de (3-fluoro-2-metil-fenil)-carbamato de *terc*-butilo en 10 ml de tetrahidrofurano bajo argón y enfriada a -40°C, se añaden gota a gota 4,3 ml de una solución de *sec*-butil-litio 1,3 M en el ciclohexano/hexano 98/2 v/v manteniendo la temperatura entre -40°C y -30°C. La mezcla de reacción se enfría después a -50°C, después se añade una solución de 0,27 ml de N-metoxi-N-metil-acetamida en 4 ml de tetrahidrofurano gota a gota manteniendo la temperatura entre -50°C y -40°C. Se deja después la mezcla calentarse hasta aproximadamente -10°C, después se agita a esta temperatura durante 0,5 hora. Después se trata con 5,6 ml de una solución de ácido clorhídrico 1 N, se diluye con 20 ml de éter dietílico y se deja calentarse hasta temperatura ambiente bajo agitación durante 1 hora. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 40 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 3x40 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 30 g sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 90/10 v/v, a un caudal de 30 ml/min, después sobre un cartucho de 30 g sílice 15-40 µm, eluyendo con diclorometano puro, a un caudal de 30 ml/min. Se obtienen así 0,38 g de [3-fluoro-2-(2-oxo-propil)-fenil]-carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: EI: [M]⁺. m/z = 267
método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,93;

[M+Na]⁺: m/z 290;

Etapa 3c

A una solución de 0,35 g de [3-fluoro-2-(2-oxo-propil)-fenil]-carbamato de *terc*-butilo en 13 ml de diclorometano anhidro a temperatura ambiente, se añade 1,43 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita después a temperatura ambiente durante 24h, después se diluye con 27 ml de diclorometano y se trata con 25 ml de una

solución de hidrogenocarbonato de sodio a 5%. Después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y después se concentran en seco bajo presión reducida. Se obtienen así 0,19 g de 4-fluoro-2-metil-indol en forma de un aceite rojo oscuro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz, CDCl₃): 2,46 (s, 3 H); 6,30 (m ancho, 1 H); 6,74 (dd, $J=7,9$ y $10,6$ Hz, 1 H); 7,02 (dt, $J=4,9$ y $7,9$ Hz, 1 H); 7,08 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H); 7,95 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: EI: [M]⁺. m/z = 149

Etapa 4c

A una solución de 2,87 g de 4-fluoro-2-metil-indol en 98 ml de ácido acético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a 14°C, se añaden progresivamente 3,63 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se deja calentarse hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de agua y hielo, después se trata con una solución de amoniaco al 28% hasta pH 9. La mezcla se extrae después dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre una columna de 300 g de sílice, eluyendo con un gradiente Heptano/acetato de etilo 100/0 a 90/10 v/v. Se obtienen así 2,19 g de 4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H); 2,49 (dd parcialmente oculto, $J=7,6$ y $15,7$ Hz, 1 H); 3,08 (dd, $J=9,0$ y $15,7$ Hz, 1 H); 3,92 (m, 1 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 6,20 a 6,31 (m, 2 H); 6,90 (td, $J=5,9$ y $8,1$ Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,50;

[M+H]⁺: m/z 152

Etapa 5c

A una solución de 0,76 g de ácido o-bencil-D-láctico en 3,5 ml de dimetilformamida bajo argón, se añaden 0,69 ml de piridina y 1,05 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añaden 0,64 g de 4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, después se trata con 20 ml de agua y se extrae con 3x15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 15 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 90 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con diclorometano puro, después sobre un cartucho de 100 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con heptano puro después con mezclas heptano/acetato de etilo 95/5 después 90/10 v/v, a un caudal de 85 ml/min. Se obtienen así 0,33 g de diaestereoisómero (1) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite incoloro y 0,38 g de diaestereoisómero (2) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un sólido blanco. Un segundo ensayo en condiciones idénticas a partir de 1,85 g de ácido o-bencil-D-láctico y de 1,55 g de 4-fluoro-2-metil-indolina permite obtener 1,39 g de diaestereoisómero (1) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite incoloro y 1,34 g de diaestereoisómero (2) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un sólido blanco.

Los dos lotes de diaestereoisómero (1) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona se reúnen y se disuelven en 75 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra sobre papel, después se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtienen así 1,66 g de diaestereoisómero (1) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite viscoso amarillo muy pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 1,39 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,71 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,29 (dd parcialmente oculto, $J=8,8$ y $16,3$ Hz, 1 H); 4,46 a 4,56 (m, 3 H); 4,75 (m, 1 H); 6,91 (t, $J=8,7$ Hz, 1 H); 7,19 a 7,37 (m, 6 H); 7,87 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,09;

[M+H]⁺: m/z 314; [M+Na]⁺: m/z 336; pico de base: m/z 242

Los dos lotes de diaestereoisómero (2) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona se reúnen y se disuelven en 75 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra sobre papel después se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtiene así 1,70 g de diaestereoisómero (2) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 1,40 (d, $J=6,5$ Hz, 3 H); 2,72 (d, $J=16,4$ Hz, 1 H); 3,28 a 3,37 (m parcialmente oculto, 1 H); 4,40 a 4,57 (m, 3 H); 4,66 (m, 1 H); 6,90 (dt, $J=0,8$ y 8,8 Hz, 1 H); 7,20 a 7,39 (m, 6 H); 7,91 (m ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención T_r (min) = 1,08;

[M+H]⁺: m/z 314; [M+Na]⁺: m/z 336; pico de base: m/z 242

Etapa 6c

A una solución de 1,66 g de diaestereoisómero (1) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en 200 ml de etanol absoluto, se añaden 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo agitación durante 40 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 250 ml de agua, se alcaliniza con sosa concentrada hasta pH 14, después la mezcla se extrae con 3x200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 μ m, eluyendo con heptano puro después con una mezcla heptano/acetato de etilo 95/5 a un caudal de 50 ml/min, después sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 μ m, eluyendo con ciclohexano puro después con una mezcla ciclohexano/diclorometano 70/30, a un caudal de 50 ml/min. Se obtienen así 0,50 g de (+)-4-fluoro-2-metil-indolina en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,49 (dd parcialmente oculto, $J=7,6$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,08 (dd, $J=8,8$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (m, 1 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 6,21 a 6,28 (m, 2 H); 6,90 (dt, $J=5,9$ y 8,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,48;

[M+H]⁺: m/z 152

Poder de rotación: $\alpha_D = +40,8^\circ \pm 0,9$ (c = 2,223 mg en 0,5 ml de DMSO)

Etapa 6c

A una solución de 1,69 g de diaestereoisómero (2) de la (R)-2-benciloxi-1-(4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en 200 ml de etanol absoluto, se añaden 8,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta a reflujo bajo agitación durante 40 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 200 ml de agua, se alcaliniza con sosa concentrada hasta pH 14, después la mezcla se extrae con 3x200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 μ m, eluyendo con ciclohexano puro después con una mezcla ciclohexano/diclorometano 70/30, a un caudal de 50 ml/min. Se obtienen así 0,56 g de (-)-4-fluoro-2-metil-indolina en forma de un aceite amarillo muy pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,18 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H); 2,49 (dd parcialmente oculto, $J=7,6$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,08 (dd, $J=9,0$ y 15,7 Hz, 1 H); 3,92 (m, 1 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 6,20 a 6,29 (m, 2 H); 6,90 (dt, $J=5,9$ y 8,1 Hz, 1 H)

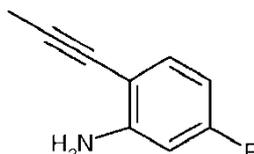
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención T_r (min) = 0,49;

[M+H]⁺: m/z 152

Poder de rotación: $\alpha_D = -33,7^\circ \pm 0,7$ (c = 2,741 mg en 0,5 ml de DMSO)

Ejemplo de referencia 9c: 6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

Etapa 1c:**5-Fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina**

5

A una solución de 5 g de 5-fluoro-2-yodo-anilina en 150 ml de trietilamina, se añaden, a temperatura ambiente, 121 mg de yoduro de cobre (I) y 148 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La suspensión se enfría a -30°C en un baño de hielo seco/etanol. Por otro lado, se condensan 10 ml de propino por burbujeo en una trampa enfriada a -70°C con la ayuda de una mezcla de hielo seco/metanol. El propino se añade sobre la suspensión enfriada a -30°C. Se conserva el baño enfriador. Se deja la temperatura subir hasta la temperatura ambiente durante la noche.

10

Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra in vacuo bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua y con acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 95/05 para dar 1,7 g de 5-difluoro-2-prop-1-inil-fenilamina cuyas características son las siguientes:

15

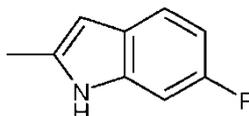
Espectrometría de masa: método A

20

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 150;

25

Etapa 2c:**6-Difluoro-2-metil-indol**

30

A una solución de 1,7 g de 5-difluoro-2-prop-1-inil-fenilamina en 50 ml de DMF, se añaden 43 mg de yoduro de cobre (I). El medio de reacción se calienta a reflujo durante una hora.

Después del enfriamiento, se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo bruto obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,1 g de 6-fluoro-2-metil-indol cuyas características son las siguientes:

35

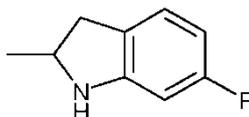
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,89; [M+H]⁺: m/z 150;

40

Etapa 3c:**6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**

45



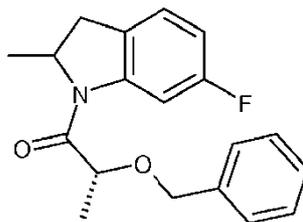
El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 2c (Etapa 1c) a partir de 1,4 g de 6-fluoro-2-metil-indol, de 51 ml de ácido acético y de 1,9 g de cianoborohidruro de sodio. Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtiene 1,33 g de 6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

50

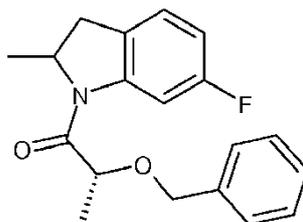
Etapa 4c:

(R)-1-(6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A

55



y

5 **(R)-1-(6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B**

10 Los productos se preparan siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1 c (Etapa 2c) a partir de 1,33 g de (6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y de 2,1 g de ácido o-bencil-D-láctico. Después de la purificación sobre columna de sílice, se obtiene 1,3 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,09;

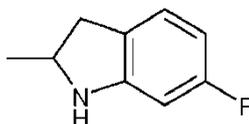
[M+H]⁺: m/z 314; pico de base: m/z 242

20 y 1,13 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

25 Tiempo de retención Tr (min) = 1,08;

[M+H]⁺: m/z 314; [M+Na]⁺: m/z 336;
pico de base: m/z 242

30 **Etapa (5a)c:****(+)-6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**

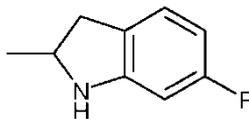
35 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1c (Etapa 3c) a partir de 1,3 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A y de 13 ml de ácido clorhídrico al 37%.

40 Después del tratamiento, se obtienen 547 mg de (+)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

45 Tiempo de retención Tr (min) = 0,48; [M+H]⁺: m/z 152;

Poder de rotación: $\alpha_D = +35,0 \pm 0,7$. C=2,899mg/0,5 ml DMSO

Etapa (5b)c:**(-)-6-Fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**

5

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1 c (Etapa 3c) a partir de 1,13 g de (R)-1-(6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B y de 12 ml de ácido clorhídrico al 37%.

10

Después del tratamiento, se obtienen 540 mg de (R)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

15

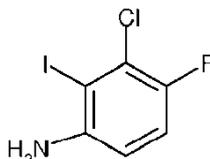
Tiempo de retención Tr (min) = 0,48; [M+H]⁺: m/z 152;

Poder de rotación $\alpha_D = -32,6 \pm 1,0$. C=1,506mg/0,5 ml DMSO

20

Ejemplo de referencia 10c: 4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**Etapa 1c:****3-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina**

25



A una suspensión de 50 g de 3-cloro-4-fluoroanilina en 800 ml de agua, se añaden, a temperatura ambiente, 113,3 g de yodo y 43,3 g de bicarbonato de sodio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

30

Se añade una solución saturada de tiosulfato de sodio, después se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 95/05 después 85/15 para dar 40,9 g de 5-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina cuyas características son las siguientes:

35

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 5,29 (s ancho, 2 H); 6,87 (d, J=6,9 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

40

Tiempo de retención Tr (min) = 0,99;

[M+H]⁺: m/z 272; pico de base: m/z 313

y 12,5 g de 3-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina cuyas características son las siguientes:

45

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 5,38 (s ancho, 2 H); 6,76 (dd, J=4,8 y 8,9 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=8,9 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

50

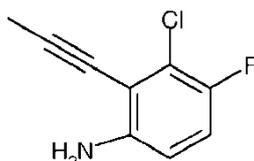
Tiempo de retención Tr (min) = 0,95;

[M+H]⁺: m/z 271

Etapa 2c:

55

3-cloro-4-fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina



5 A una solución de 9 g de 3-cloro-4-fluoro-2-yodo-anilina en 160 ml de trietilamina, se añaden, a temperatura ambiente, 364 mg de yoduro de cobre (I) y 470 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). La suspensión se enfría a -30°C en un baño de hielo seco/etanol. Por otro lado, se condensan aproximadamente 20 ml de propino por burbujeo en una trampa enfriada a -70°C con la ayuda de una mezcla de hielo seco/metanol. El propino se añade sobre la suspensión enfriada a -30°C. Se conserva el baño enfriador. Se deja la temperatura subir hasta la temperatura ambiente durante la noche.

10 Se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10 para dar 1,76 g de 3-cloro-4-fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina cuyas características son las siguientes:

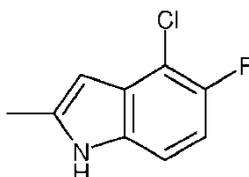
Espectrometría de masa: método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,92;

[M+H]⁺: m/z 184; pico de base: m/z 149

20 **Etapa 3c:**

4-cloro-5-fluoro-2-metilindole



25 A una solución de 1,56 g de 3-cloro-4-fluoro-2-prop-1-inil-fenilamina en 17 ml de DMF, se añaden 32 mg de yoduro de cobre (I). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 45 minutos.

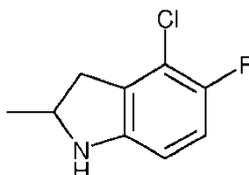
30 Después del enfriamiento, se filtra el medio de reacción. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo bruto obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/tolueno 70/30 para dar 0,5 g de 4-cloro-5-fluoro-2-metilindol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 1,01;
[M-H]⁻: m/z 182

Etapa 4c:

40 **4-Cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**



45 A una solución de 700 mg de 4-cloro-5-fluoro-2-metilindol en 16 ml de ácido acético enfriada a 15°C, se añaden en una vez 719 mg de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 15°C durante 10 minutos después 90 minutos a temperatura ambiente.

El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añade agua helada. Se añade el amoniaco al 30% hasta PH = 9. Se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra

bajo presión reducida para dar 683 mg de 4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

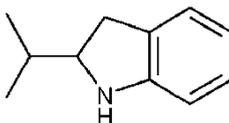
Espectrometría de masa: método A

5

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75;

[M+H]⁺: m/z 186;

10 **Ejemplo de referencia 11c: Síntesis de la (-)-2-isopropil-indolina:**



15 **Etapa 1c**

15

A una solución de 5,0 g de 2-isopropil-indol en 50 ml de ácido acético bajo argón enfiada a una temperatura próxima a 15°C, se añaden progresivamente 4,65 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura próxima a 15°C durante 2 horas, después se trata con 25 ml de agua. Se enfría después a una temperatura próxima a 5°C y se alcaliniza por adición progresiva de sosa en polvo. La mezcla de reacción se deja calentarse hasta temperatura ambiente, después se agita durante 16 horas. El precipitado se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava con 50 ml de agua, después con 50 ml de acetato de etilo. El filtrado se diluye con 50 ml de agua y 70 ml de acetato de etilo y después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 2x100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 90 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5 v/v, a un caudal de 50 ml/min. Se obtienen así 4,0 g de (±)-2-isopropil-indolina en forma de un aceite incoloro que cristaliza en un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20

25

Espectrometría de masa: método A

30

Tiempo de retención Tr (min) = 0,41;

[M+H]⁺: m/z 162

35 **Etapa 2c**

A una solución de 4,36 g de ácido o-bencil-D-láctico en 17 ml de N,N-dimetilformamida bajo argón, se añaden 3,9 ml de piridina y 6,15 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añade una solución de 3,9 g de (±)-2-isopropil-indolina en 3 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se vierte en una mezcla de 100 ml de agua y 80 ml de acetato de etilo y se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 2x80 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 60 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 400 g de sílice 15-40 µm, eluyéndose con heptano puro, después con una mezcla Heptano/acetato de etilo 95/5 v/v, a un caudal de 100 ml/min. Se obtienen así 3,20 g de diaestereoisómero (1) de la (R)-2-benciloxi-1-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite amarillo muy pálido cuyas características son las siguientes:

40

45

Espectro RMN 1 H (400MHz): 0,52 (d ancho, J=6,8 Hz, 3 H); 0,81 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,37 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 1,84 (m extendido, 1 H); 2,84 (d, J=16,6 Hz, 1 H); 3,10 (dd, J=9,7 y 16,6 Hz, 1 H); 4,27 a 4,57 (m, 4 H); 7,01 (dt, J=1,3 y 7,8 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,22 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,25 a 7,38 (m, 5 H); 8,01 (m extendido, 1 H)

50

Espectrometría de masa: método A

55

Tiempo de retención Tr (min) = 1,15;

[M+H]⁺: m/z 324; [M+Na]⁺: m/z 346

y 3,55 g de diaestereoisómero (2) de la (R)-2-benciloxi-1-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

60

Espectro RMN 1 H (400MHz): para este lote, todas las señales son anchas con: 0,53 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,83 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,40 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 1,86 (m, 1 H); 2,87 (d, J=16,6 Hz, 1 H); 3,19 (dd, J=9,7 y 16,6 Hz, 1 H); 4,24 a 4,62 (m, 4 H); 7,01 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,22 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,25 a 7,42 (m, 5 H); 8,06 (d, J=7,8 Hz, 1 H)

5

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,13;

10 [M+H]⁺: m/z 324; [M+Na]⁺: m/z 346

Etapa 3c

15 A una solución de 1,2 g de diaestereoisómero (1) de la (R)-2-benciloxi-1-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en 34 ml de etanol absoluto, se añaden 5,6 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta a 120°C bajo microondas durante 1 hora, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se enfría en un baño de hielo y se recoge en 200 ml de agua, después se alcaliniza con sosa concentrada. La mezcla se extrae con 2x150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 150 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión

20

reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5 v/v a un caudal de 50 ml/min, después sobre un cartucho de 30 g de sílice 15-40 µm, eluyéndose con ciclohexano puro después con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 98/2, a un caudal de 30 ml/min. Se obtienen así 0,40 g de (-)-2-isopropil-indolina en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

25

Espectro RMN 1 H (400MHz): 0,87 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,92 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,64 (m, 1 H); 2,58 (dd, J=9,6 y 15,8 Hz, 1 H); 2,95 (dd, J=9,0 y 15,8 Hz, 1 H); 3,46 (m, 1 H); 5,62 (d ancho, J=3,3 Hz, 1 H); 6,35 a 6,49 (m, 2 H); 6,85 (t, J=7,5 Hz, 1H); 6,94 (d, J=7,5 Hz, 1 H)

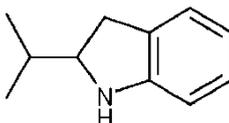
30 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,41;

35 [M+H]⁺: m/z 162

Poder de rotación: $\alpha_D = -17,7^\circ \pm 0,6$ (c = 0,5% en el DMSO)

Ejemplo de referencia 12c: Síntesis de la (+)-2-isopropil-indolina:



40

Etapa 1c

45 A una solución de 1,2 g de diaestereoisómero (2) de la (R)-2-benciloxi-1-(2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona en 34 ml de etanol absoluto, se añaden 5,6 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta a 120°C bajo microondas durante 1 hora, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en 100 ml de agua, después se alcaliniza con sosa concentrada. La mezcla se extrae con 2x120 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por

50

cromatografía sobre un cartucho de 70 g de sílice 15-40 µm, eluyéndose con ciclohexano puro, después con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5 v/v a un caudal de 50 ml/min, después sobre un cartucho de 30 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 98/2, a un caudal de 30 ml/min. Se obtiene así 0,26 g de (+)-2-isopropil-indolina en forma de un aceite incoloro cuyas características son las siguientes:

55 Espectro RMN 1 H (400MHz): 0,87 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 0,92 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 1,63 (m, 1 H); 2,57 (dd, J=9,6 y 15,8 Hz, 1 H); 2,95 (dd, J=9,0 y 15,8 Hz, 1 H); 3,47 (m, 1 H); 5,65 (d ancho, J=3,3 Hz, 1 H); 6,39 a 6,51 (m, 2 H); 6,86 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 6,94 (d, J=7,5 Hz, 1 H)

60 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,41;

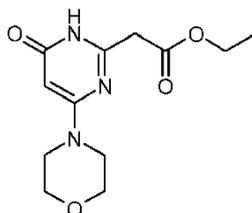
[M+H]⁺: m/z 162

Poder de rotación: $\alpha_D = +26,9^\circ \pm 0,9$ (c = 0,5% en el DMSO)

5 **Síntesis de los compuestos de la fórmula (Id):**

Ejemplo 1d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(spiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona

10 **Etapa 1d:**



15 A una solución de 25 g de morfolina en 400 ml de etanol calentada a 95°C se añaden 168,5 ml de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo, después 155 ml de N,N-diisopropiltilamina en 200 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 30 horas después se deja volver a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado y después se lava con 100 ml de etanol, 2 veces 500 ml de agua y finalmente 500 ml de éter etílico. El sólido se seca al vacío para dar 35 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

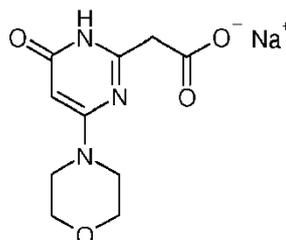
20 Espectro RMN 1 H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 (s, 2H); 3,61 (dd, J=4,0 y 5,7 Hz, 4 H); 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

25 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺: m/z 268; [M-H]⁻: m/z 266

30 **Etapa 2d:**



35 A una solución de 10 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en 300 ml de tetrahidrofurano, se añaden 18,7 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava con acetato de etilo y se aclara varias veces con éter etílico. El sólido obtenido se seca entonces con un evaporador rotativo para dar 8,7 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

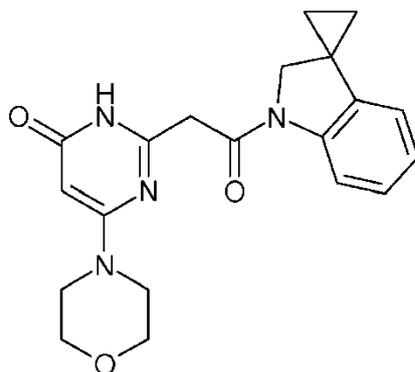
40 Espectro RMN 1 H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d₆): 3,08 (s, 2 H); 3,38 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,61 (t, J=4,6Hz, 4 H); 5,08 (s, 1 H); 13,16 (s ancho, 1 H)

45 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,29;

[M+H]⁺: m/z 240; [M-H]⁻: m/z 238

50 **Etapa 3d:**



5 A una suspensión de 222 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio obtenido según la etapa anterior (ejemplo 1 d etapa 2d) en 1 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 0,14 ml de piridina y 216 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. Después se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añade una solución de 136 mg de 1,2-dihidro-3-spiro-1'-ciclopropil-1H-indol (que se puede preparar según la patente US 7,507,748 B2 (2009)) en 4 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 65 horas, después se añaden 13 ml de agua y 26 ml de acetato de etilo. Después de la agitación durante 1 hora, el precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua (2x8 ml) y éter dietílico (3x13 ml). Después del secado bajo presión reducida a 40°C, se obtienen 208 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo cristalino rosado cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,02 a 1,14 (m, 4 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,71 (s, 2 H); 4,17 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,82 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 6,99 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,13 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,60 (s ancho, 1 H)

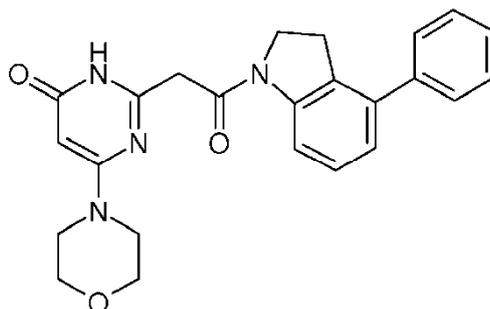
Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;

[M+H]⁺: m/z 367; [M-H]⁻: m/z 365

25 Punto de fusión (Kofler): superior a 260°C

Ejemplo 2d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona



30 A una suspensión de 250 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 0,16 ml de piridina, 240 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 210 mg de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo de referencia 1d). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, después se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge y se tritura en 30 ml de agua, después el precipitado formado se filtra, después se solubiliza en una mezcla diclorometano/metanol 90/10 y finalmente se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de 30 g sílice 20-45 μm, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (90/10: v/v). Las fracciones que contienen el producto esperado se concentran en seco bajo presión reducida y se tritura el resto en 20 ml de éter diisopropílico. El sólido obtenido se filtra y después se seca bajo presión reducida a 40°C. Se obtienen así 232 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,22 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,78 (s, 2 H); 4,14 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,07 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,36 a 7,51 (m, 5 H); 8,08 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,62 (s ancho, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,89;

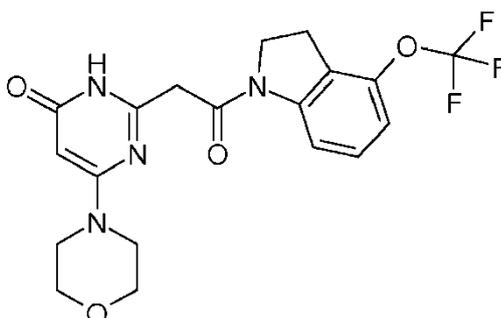
[M+H]⁺: m/z 417; [M-H]⁻: m/z 415

10

Punto de fusión (Kofler): 266°C

Ejemplo 3d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona

15



A una solución de 110 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 1 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 70 µl de piridina y 107 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. Después, se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añade una solución de 178 mg de 4-(trifluorometoxi)-indolina (ejemplo de referencia 2d) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 23 horas, después se añaden 13 ml de agua y 6 ml de acetato de etilo. Después, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, el precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua (2x4 ml) y con éter dietílico (3x6 ml). Después del secado bajo presión reducida a 40°C, se obtienen 97 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo cristalino blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,21 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,77 (s, 2 H); 4,22 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,02 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,32 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,62 (s ancho, 1 H)

30

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85;

[M+H]⁺: m/z 425; [M-H]⁻: m/z 423

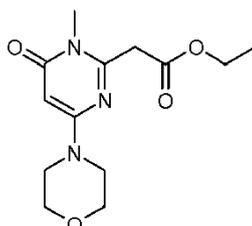
35

Punto de fusión (Kofler): superior a 260°C

Ejemplo 4d Síntesis de 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona

40

Etapas 1d:



A una solución de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo (preparado en la etapa 1d del ejemplo 1d) en 1,5 ml de dioxano, se añaden 330 mg de carbonato de potasio y 0,15 ml de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 16 horas después se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se filtra sobre vidrio sinterizado después se aclara con dioxano y el filtrado se concentra bajo presión

reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, de acetonitrilo y de metanol (98/01/01, 96/02/02 después 90/05/05 V/V/V). Se obtienen 200 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

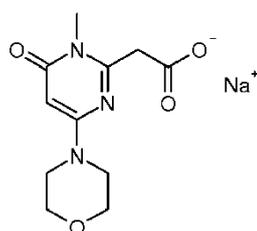
5 Espectro RMN ¹H (400MHz): 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,29 (m parcialmente oculto, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,92 (s, 2 H); 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,35 (s, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,53;

[M+H]⁺: m/z 282; [M-H]⁻: m/z 280;

15 **Etapa 2d:**



20 A una solución de 1,62 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo, en 20 ml de tetrahidrofurano, se añaden 2,88 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava con acetato de etilo, se aclara con éter dietílico y se seca para dar 730 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

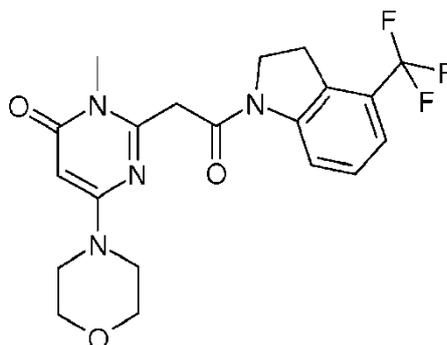
25 Espectro RMN ¹H (400MHz): 3,27 a 3,43 (m parcialmente oculto, 9 H); 3,61 (m, 4 H); 5,23 (s, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,31;

[M+H]⁺: m/z 254; [M-H]⁻: m/z 252;

Etapa 3d:



35 A una solución de 138 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 3 ml de piridina, 94 mg de 4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol y 153 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añaden 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (3x15 ml), las fases orgánicas se reúnen y después se lavan con agua (2x15 ml), una solución de agua saturada en cloruro de sodio (15 ml), después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran bajo presión reducida. El sólido obtenido se lava con éter dietílico (5 ml) después se seca para dar 64 mg de 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl]etil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes:

40

45

Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,24 a 3,42 (m parcialmente oculto, 9 H); 3,57 (m, 4 H); 4,14 (s, 2 H); 4,26 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,37 (s, 1 H); 7,35 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,41 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 8,30 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

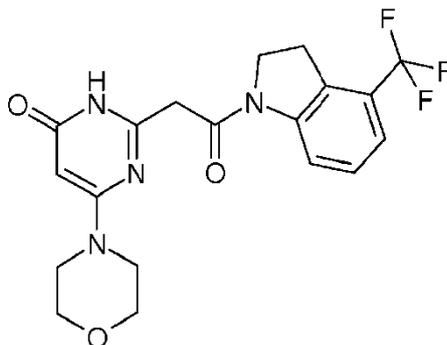
Espectrometría de masa: método A

5

Tiempo de retención Tr (min) = 0,87;

[M+H]⁺: m/z 423; [M-H]⁻: m/z 421

10 **Ejemplo 5d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona**



15 A una solución de 977 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2d del ejemplo 1d) en 25 ml de N,N-dimetilformamida y 25 ml de piridina se añaden 700 mg de 4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol y 1,15 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 220 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

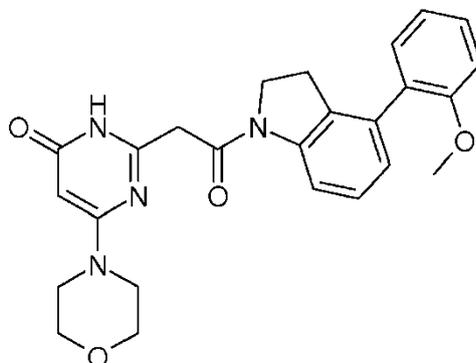
25 Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,27 a 3,45 (m parcialmente oculto, 6 H); 3,60 (m, 4 H); 3,79 (s, 2 H); 4,22 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 7,34 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,41 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 8,30 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,64 (m ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 409; [M-H]⁻: m/z 407

35 **Ejemplo 6d Síntesis de 2-{2-[4-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



40 A una solución de 170 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 0,105 ml de piridina y 165 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. Después se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se añaden 140 mg de 4-(2-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo de referencia 3d). La mezcla de reacción se agita a

temperatura ambiente durante 16 horas, y después se añaden 20 ml de agua y 3 ml de acetato de etilo. Después se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, el precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua y éter dietílico. Después del secado bajo presión reducida a 40°C, se obtienen 202 mg de 2-{2-[4-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido rosa pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 2,93 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,74 (s, 3 H); 3,76 (s, 2 H); 4,11 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,91 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,02 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,11 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,15 a 7,26 (m, 2 H); 7,38 (t ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 8,03 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

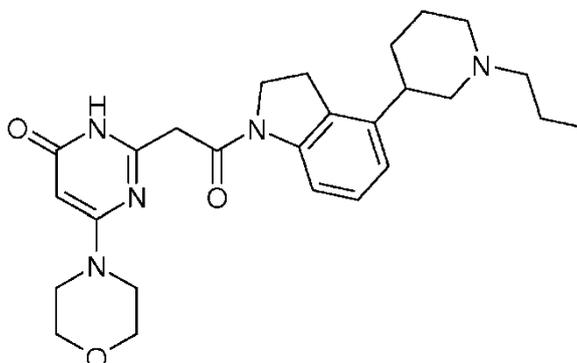
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88;

[M+H]⁺: m/z 447; [M-H]⁻: m/z 445

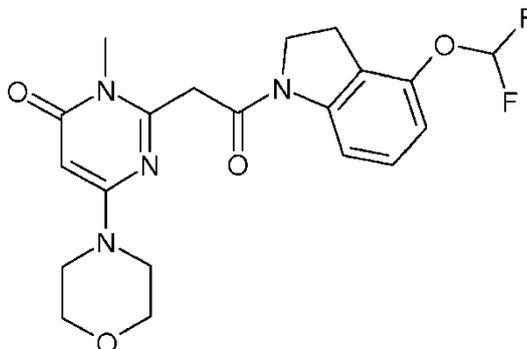
Punto de fusión (Kofler): superior a 260°C

Ejemplo 7d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(1-propilpiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona



A una solución de 20,5 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 0,8 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 0,2 ml de piridina, 25,7 mg de 4-(1-propil-piperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 4d) y 17,8 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 10 ml de agua después se extrae con diclorometano (4x20 ml). Las fases orgánicas se reúnen, después se lavan con agua y se concentran bajo presión reducida. Después del secado en estufa, se obtienen 16,1 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(1-propilpiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes:

Ejemplo 8d Síntesis de 2-{2-[4-(difluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



A una solución de 237 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2d del ejemplo 4d) en 7 ml de N,N-dimetilformamida y 7 ml de piridina, se añaden 220 mg de 4-difluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 5d) y 364 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 20 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se

filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 110 mg de 2-[2-(4-difluorometoxi-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido rosa pálido cuyas características son las siguientes:

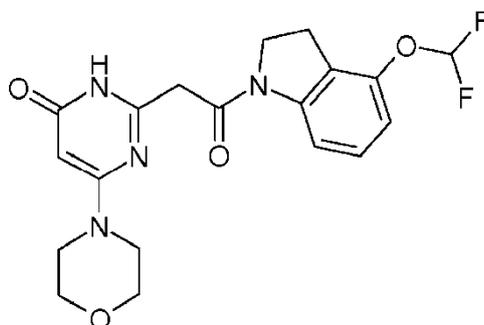
5 Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,15 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,30 (s parcialmente oculto, 3 H); 3,39 (m, 4 H); 3,58 (m, 4 H); 4,12 (s, 2 H); 4,23 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,37 (s, 1 H); 6,88 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=74,2 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=8,1 Hz, 1H); 7,89 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

10 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77;

[M+H]⁺: m/z 421; [M-H]⁻: m/z 419

15 **Ejemplo 9d Síntesis de 2-[2-[4-(difluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



20 A una solución de 327 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2d del ejemplo 1d) en 7 ml de N,N-dimetilformamida y 7 ml de piridina, se añaden 220 mg de 4-difluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 5d) y 364 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 15 ml de agua y la

25 mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/05: v/v) para dar 24 mg de 2-[2-[4-(difluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona cuyas características son las siguientes:

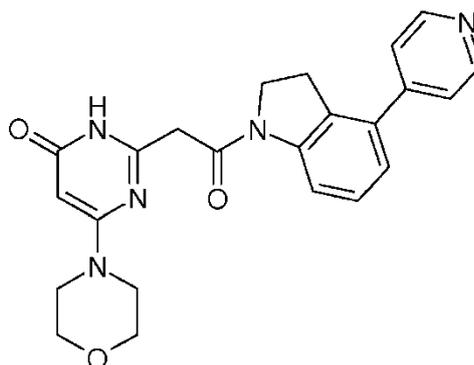
30 Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,15 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,19 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,87 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=74,2 Hz, 1 H); 7,25 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,89 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,63 (m extendido, 1 H)

35 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,73;

[M+H]⁺: m/z 407; [M-H]⁻: m/z 405

40 **Ejemplo 10d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona**



A una solución de 26,7 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 0,8 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 0,2 ml de piridina, 25 mg de 4-piridin-4-il-2,3-dihidro-1H-indol y 23 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 10 ml de agua y después se filtra sobre vidrio sinterizado y el precipitado se lava con agua (2x1 ml) y se seca en estufa. Se obtienen 27,6 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido rosa cuyas características son las siguientes:

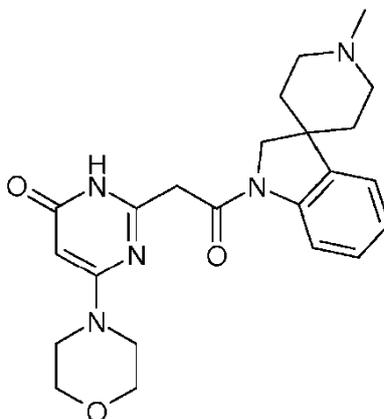
Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,27 (m masqué, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,79 (s, 2 H); 4,16 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,35 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,61 (d, J=6,4 Hz, 2 H); 8,16 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,69 (d, J=6,1 Hz, 2 H); 11,66 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,40;

[M+H]⁺: m/z 418; [M-H]⁻: m/z 416

Ejemplo 11d Síntesis de 2-[2-(1'-metilspiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 10d a partir de 35,5 mg [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1 d etapa 2d) y de 25 mg de 1'-metilspiro[indolina-3,4'-piperidina en lugar de 4-piridin-4-il-2,3-dihidro-1H-indol. Se obtienen 13,8 mg de 2-[2-(1'-metilspiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa pálido cuyas características son las siguientes:

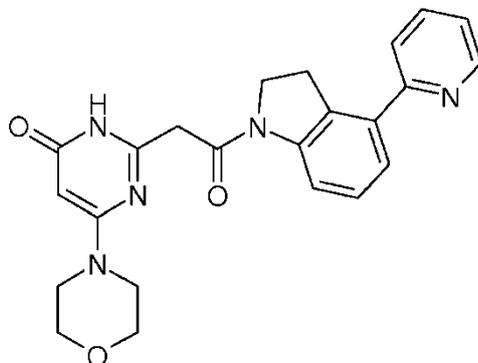
Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,56 (d, J=13,0 Hz, 2 H); 1,88 (td, J=3,3 y 12,8 Hz, 2 H); 2,03 (t, J=11,0 Hz, 2 H); 2,21 (s, 3 H); 2,75 (d, J=12,0 Hz, 2 H); 3,41 (t, J=4,8 Hz, 4 H); 3,60 (t, J=5,0 Hz, 4 H); 3,82 (s, 2 H); 4,00 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,05 (t, J=7,3 Hz, 1 H); 7,19 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,40;

[M+H]⁺: m/z 424; [M-H]⁻: m/z 422

5 **Ejemplo 12d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona**



10 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 10d a partir de 26,7 mg [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) y de 25 mg de 4-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-indol en lugar de 4-piridin-4-il-2,3-dihidro-1H-indol. Se obtienen 26,8 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido púrpura cuyas características son las siguientes:

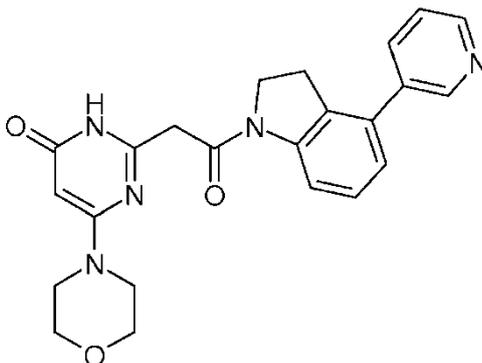
15 Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,37 a 3,46 (m, J=5,9 Hz, 6 H); 3,61 (m, 4 H); 3,79 (s ancho, 2 H); 4,16 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,23 (s, 1 H); 7,26 a 7,47 (m, 3 H); 7,77 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 7,93 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 8,16 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,69 (d, J=5,6 Hz, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,53;

[M+H]⁺: m/z 418; [M-H]⁻: m/z 416

25 **Ejemplo 13d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona**



30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 10d a partir de 26,7 mg [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1 d etapa 2d) y de 25 mg de 4-piridin-3-il-2,3-dihidro-1H-indol en lugar de 4-piridin-4-il-2,3-dihidro-1H-indol. Se obtienen 30,7 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[4-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes:

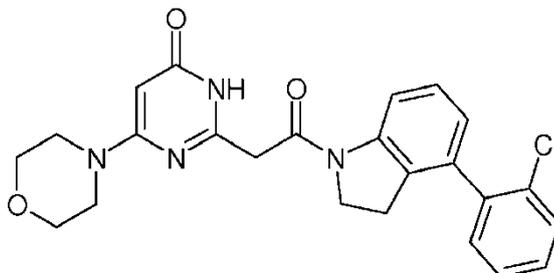
35 Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,25 (t, J=8,1 Hz, 2 H); 3,43 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,79 (s, 2 H); 4,16 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 7,14 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,33 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,57 (dd, J=4,9 y 7,8 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,13 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,63 (dd, J=1,7 y 4,9 Hz, 1 H); 8,76 (dd, J=0,6 y 1,8 Hz, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,45;

[M+H]⁺: m/z 418; [M-H]⁻: m/z 416

5 **Ejemplo 14d Síntesis de 2-[2-[4-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



10 A una solución de 264 mg de 4-(2-cloro-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 6d) en 5 ml de piridina se añaden sucesivamente 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d), 330 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 6 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 días. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo (60 ml) después se lava sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa de sosa 1 M, una solución de agua saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio y se filtra sobre vidrio sinterizado. Un precipitado aparece al final de algunas horas que se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava con éter dietílico. Se obtienen 294 mg de 2-[2-[4-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1 H (400MHz): 2,93 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,77 (s, 2 H); 4,14 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,22 (s, 1 H); 6,92 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,37 (m, 1 H); 7,44 (m, 2 H); 7,59 (m, 1 H); 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 11,65 (s ancho, 1 H)

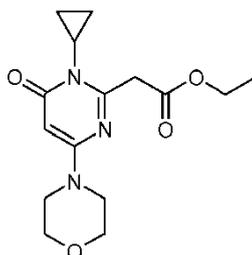
Espectrometría de masa: método A

25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,93;

[M+H]⁺: m/z 451; [M-H]⁻: m/z 449

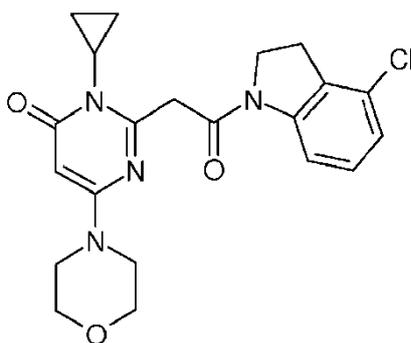
30 **Ejemplo 15d Síntesis de 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-ciclopropil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**

Etapa 1d:



35 A una solución de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo preparado en la etapa 1d del ejemplo 1d en 12 ml de tolueno se añaden 643 mg de ácido ciclopropilborónico, 680 mg de acetato de cobre (II), 1,37 g de dimetilaminopiridina y finalmente 6,23 ml de una solución de sodio bis(trimetilsilil) amida (0,6 M en el tolueno) con la ayuda de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16, y después se enfría a temperatura ambiente. Después se añaden 20 ml de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano (3x50 ml), las fases orgánicas se reúnen y después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de metanol (98/02 después 95/05 V/V). Se obtienen 90 mg de (1-ciclopropil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de etilo en forma de un aceite amarillo utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 2d:



A una solución de 113 mg de 4-cloroindolina en 4 ml de tetrahidrofurano se añaden sucesivamente 2 ml de tolueno, 90 mg de (1-ciclopropil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de etilo y finalmente en gota a gota 0,55 ml de una solución de trimetilaluminio 2M en el tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 4 horas, después se enfría a temperatura ambiente y se añaden 5 ml de metanol. Después de la adición de 10 g de sílice, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (depósito sólido) eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (100/0 después 98/02 V/V), se obtienen 39 mg de 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-yl)-2-oxoetil]-3-ciclopropil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

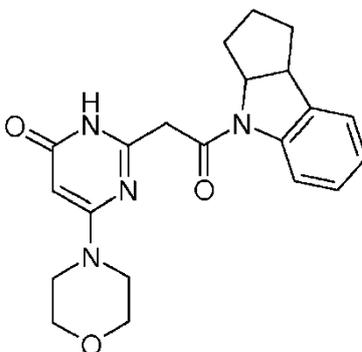
Espectro RMN 1 H (400MHz): 0,83 (m, 2 H); 1,07 (m, 2 H); 2,69 (m, 1 H); 3,18 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,36 (m, 4 H); 3,55 (m, 4 H); 4,18 (s, 2 H); 4,23 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,27 (s, 1 H); 7,09 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,21 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,98 (d, J=7,9 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85;

[M+H]⁺: m/z 415; [M-H]⁻: m/z 413

Ejemplo 16d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2,3,3a,8b-tetrahidrociclopenta[b]indol-4(1H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona



A una solución de 525 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenido en la etapa 2d del ejemplo 1d) en 4 ml de N,N-dimetilformamida y 4 ml de piridina se añaden 320 mg de 1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociclopenta[b]indol [Ejemplo de referencia 7d] y 424 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de agua y de acetato de etilo y la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, una solución de ácido clorhídrico 1 M, agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el resto en metanol, se filtra y se lava con éter diisopropílico para dar 375 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2,3,3a,8b-tetrahidrociclopenta[b]indol-4(1H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona cuyas características son las siguientes:

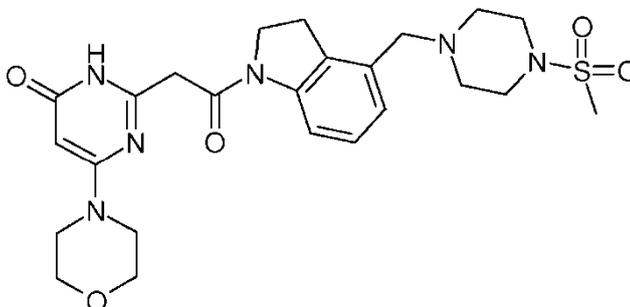
Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,27 (m, 1 H); 1,61 (m, 1 H); 1,80 a 2,14 (m, 4 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 3,91 (m, 2 H); 4,89 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,99 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

[M+H]⁺: m/z 381; [M-H]⁻: m/z 379

Ejemplo 17d Síntesis de 2-[2-(4-{[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



A una solución de 240 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 5 ml de piridina, 299 mg de 4-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 8d) y 264 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 30 ml de agua después se extrae con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas se reúnen y después se lavan con una solución de agua saturada en cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de metanol amoniacal 7N (90/10), se obtienen 190 mg de 2-[2-(4-{[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

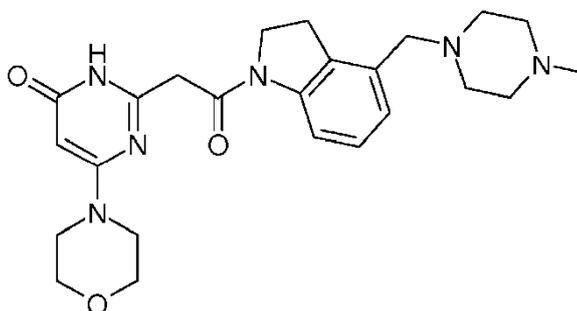
Espectro RMN 1 H (300MHz): 2,45 (m, 4 H); 2,86 (s, 3 H); 3,10 (m, 4 H); 3,19 (m, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,48 (s, 2 H); 3,61 (m, 4 H); 3,76 (s, 2 H); 4,15 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,97 (d, J=7,0 Hz, 1 H); 7,15 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,95 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,60 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,37;

[M+H]⁺: m/z 517; [M-H]⁻: m/z 515

Ejemplo 18d Síntesis de 2-(2-{4-{[4-metilpiperazin-1-il]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 17d a partir de 410 mg [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) y de 400 mg de 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 9d) en lugar de 4-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol. Se obtienen 120 mg de 2-(2-{4-{[4-metilpiperazin-1-il]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

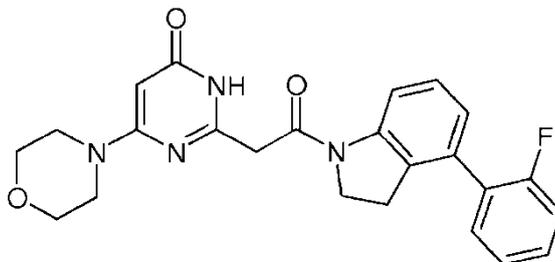
Espectro RMN 1 H (300MHz): 2,14 (s, 3 H); 2,24 a 2,41 (m, 8 H); 3,17 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,38 a 3,47 (m, 6 H); 3,60 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,15 (t, J=8,1 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 6,95 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,12 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,36;

5 [M+H]⁺: m/z 453; [M-H]⁻: m/z 451

Ejemplo 19d Síntesis de 2-{2-[4-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



10 A una solución de 211 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 3 ml de piridina se añaden sucesivamente 115 mg de 4-(2-Fluoro-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol (diluidos en 3 ml de piridina) y 125 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml) después se lava sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa de sosa 1 N, una solución de agua saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio sinterizado y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 187 mg de 2-{2-[4-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

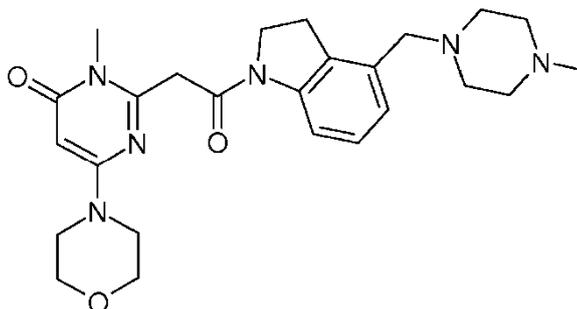
15 Espectro RMN 1 H (400MHz): 3,03 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,77 (s, 2 H); 4,15 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,01 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 7,22 a 7,37 (m, 3 H); 7,38 a 7,52 (m, 2 H); 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,64 (s ancho, 1 H)

25 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88;

30 [M+H]⁺: m/z 435; [M-H]⁻: m/z 433

Ejemplo 20d Síntesis de 3-metil-2-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



35 A una solución de 500 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 4d etapa 2d) en 5 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 5 ml de piridina, 404 mg de 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 9d) y 390 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 30 ml de agua saturada en cloruro de sodio después se extrae con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas se reúnen y después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de metanol amoniacoal 7N (95/05), se obtienen 40 mg de 3-metil-2-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

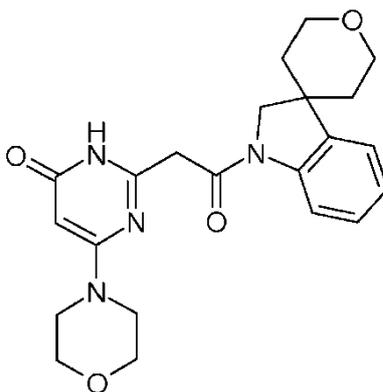
Espectro RMN 1 H (400MHz): 2,14 (s, 3 H); 2,20 a 2,44 (m, 8 H); 3,17 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 3,39 (m, 6 H); 3,58 (m, 4 H); 4,10 (s, 2 H); 4,18 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 5,37 (s, 1 H); 6,95 (d, J=7,0 Hz, 1 H); 7,12 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,93 (d, J=7,5 Hz, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,37;

[M+H]⁺: m/z 467; [M-H]⁻: m/z 465

10 **Ejemplo 21 d Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indol-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona**



15 A una solución de 679 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 11,3 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 3,8 ml de piridina, 378 mg de 1,2,2',3',5',6'-hexahidrospiro[3H-indol-3,4'-[4H]pirano] y 575 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 25 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, después se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua y éter dietílico. Se obtienen así 640 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indol-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco roto cuyas características son las siguientes:

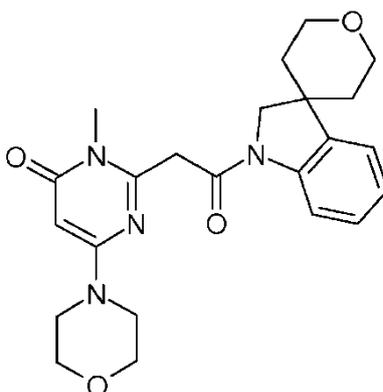
25 Espectro RMN 1 H (300MHz): 1,53 (d, J=13,0 Hz, 2 H); 1,91 (td, J=4,8 y 12,9 Hz, 2 H); 3,41 (dd, J=4,7 y 5,0 Hz, 4 H); 3,51 (t, J=10,4 Hz, 2 H); 3,60 (m, 4 H); 3,86 (m, 4 H); 4,14 (s, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,07 (t, J=7,3 Hz, 1 H); 7,20 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,33 (d, J=6,7 Hz, 1 H); 8,03 (dd, J=0,3 y 7,6 Hz, 1 H); 11,63 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,65;

[M+H]⁺: m/z 411; [M-H]⁻: m/z 409

35 **Ejemplo 22d Síntesis de 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indol-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona**



A una solución de 770 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 4d etapa 2d) en 11,3 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 3,8 ml de piridina, 378 mg de 1,2,2',3',5',6'-hexahidro-spiro[3H-indol-3,4'-[4H]pirano] y 575 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 15 ml de agua y 20 ml de acetato de etilo, después se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua y éter dietílico. Se obtienen así 45 mg de 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indol-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco roto cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN ¹H (400MHz): 1,55 (d, J=12,9 Hz, 2 H); 1,91 (t, J=11,4 Hz, 2 H); 3,37 (m masqué, 8 H); 3,54 (m, 6 H); 3,88 (d, J=10,3 Hz, 2 H); 4,17 (s ancho, 3 H); 5,37 (s ancho, 1 H); 7,08 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,20 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 8,03 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

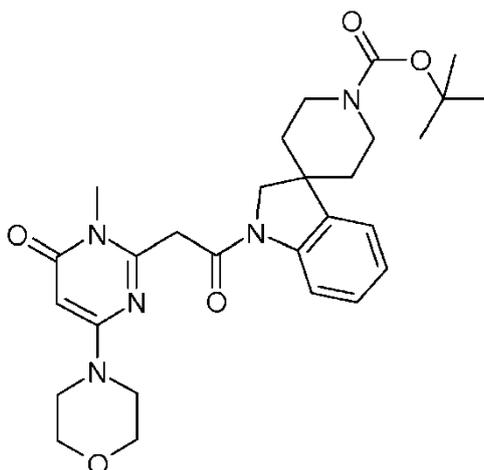
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,69;

[M+H]⁺: m/z 425; [M-H]⁻: m/z 423

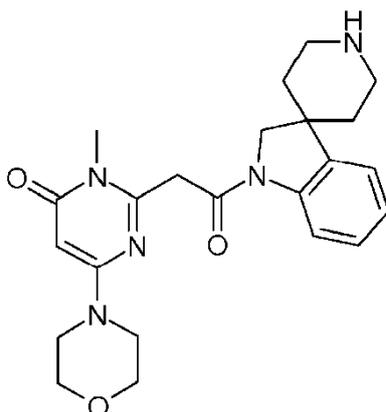
Ejemplo 23d Síntesis de 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(spiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona

Etapa 1d:



A una solución de 308 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 4d etapa 2d) en 4,5 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 1,5 ml de piridina, 231 mg de 1,2-dihidro-1'H-spiro[indol-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de 2-metilpropan-2-ile (se puede preparar según Tetrahedron (2010), 66, 573-577) y 230 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 15 ml de agua y 5 ml de éter dietílico, después se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua y éter diisopropílico. Se obtienen así 230 mg de 1-[[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-1,2-dihidro-1'H-spiro[indol-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de 2-metilpropan-2-ile en forma de un sólido blanco que se utiliza tal cual en la etapa siguiente:

Etapa 2d:



5 En un tubo microondas, se introducen 225 mg de 1-[[1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetil]-1,2-dihidro-1'H-spiro[indol-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 10 ml de dioxano y 2 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N. Se calienta entonces el tubo bajo microondas a 110°C durante 10 minutos y después se deja volver a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 10 ml de una solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio. Después de 10 minutos de agitación, el precipitado formado se filtra, después se aclara sucesivamente con agua y éter diisopropílico. Se obtienen así 140 mg de la 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(spiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

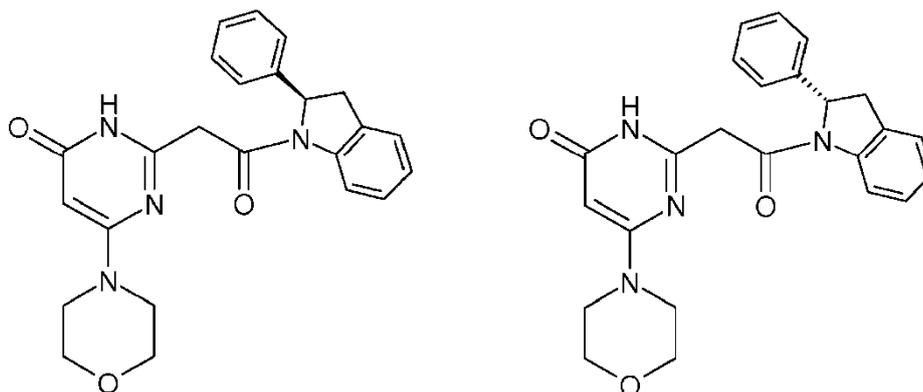
15 Espectro RMN 1H (400MHz): 1,52 (d, J=12,0 Hz, 2 H); 1,70 (m, 2 H); 2,60 (t, J=12,3 Hz, 2 H); 2,90 (d, J=13,4 Hz, 2 H); 3,30 (s masqué, 3 H); 3,40 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 4,06 (s, 2 H); 4,17 (s, 2 H); 5,37 (s, 1 H); 7,06 (t, J=7,3 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,25 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=7,8 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,42

20 [M+H]⁺: m/z 424; [M-H]⁻: m/z 422

25 **Ejemplo 24d y Ejemplo 25d: Síntesis de la (+)-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona y de la (-)-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona**



30 La (±)-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1d etapa 3d a partir de 0,50 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,42 g de 2-fenil-indolina (que se puede preparar según Santangelo, E.M. *et al.* Eur. J. Org. Chem. 2008, 5915), de 0,48 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,31 ml de piridina y de 10 ml de N,N-dimetilformamida. Después de la purificación por cromatografía sobre una columna de 50 g sílice 20-45 μm, eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol 90/10 v/v, se obtienen 0,43 g de (±)-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido color crema cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85;

[M+H]⁺: m/z 417; [M-H]⁻: m/z 415

5 Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 420 mg de (±)-6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona sobre columna Chiralpak AY (T304) (1080 mg, 20 μm, 7,7/35 cm), eluyente: acetonitrilo/isopropanol: 90/10; caudal:250 ml /min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 208 mg de (+)-6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un polvo rosa pálido cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1H (400MHz): 2,89 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,13 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,25 a 3,40 (m parcialmente oculto, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,81 (dd, J=9,5 y 16,3 Hz, 1 H); 3,86 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 5,77 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 7,07 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,16 a 7,40 (m, 7 H); 8,12 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 417; [M-H]⁻: m/z 415

20 Poder de rotación: α_D = +170° (c = 1,389 mg en 0,5 ml de DMSO)

Después el segundo enantiómero, es decir: 202 mg de (-)-6-(morfolin-4-il)-2-{2-oxo-2-[2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco roto cuyas características son las siguientes:

25 Espectro RMN 1H (400MHz): 2,89 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,13 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,25 a 3,38 (m parcialmente oculto, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,81 (dd, J=9,5 y 16,3 Hz, 1 H); 3,86 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 5,77 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 7,07 (t, J=7,5 Hz, 1 H); 7,17 a 7,40 (m, 7 H); 8,12 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

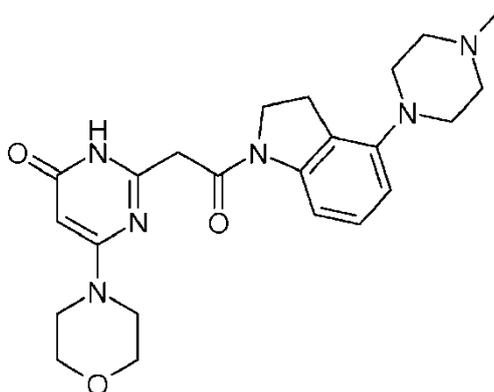
Espectrometría de masa: método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 417; [M-H]⁻: m/z 415

35 Poder de rotación: α_D = -172° (c = 0,681 mg en 0,5 ml de DMSO)

Ejemplo 26d: Síntesis de la 2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:



40 A una solución de 288 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 8 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 8 ml de piridina, 160 mg de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 10d) y 212 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Después se añaden 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen y después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de metanol amoniacoal 7N (90/10), se obtienen 29 mg de 2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco-rosa cuyas características son las siguientes:

50

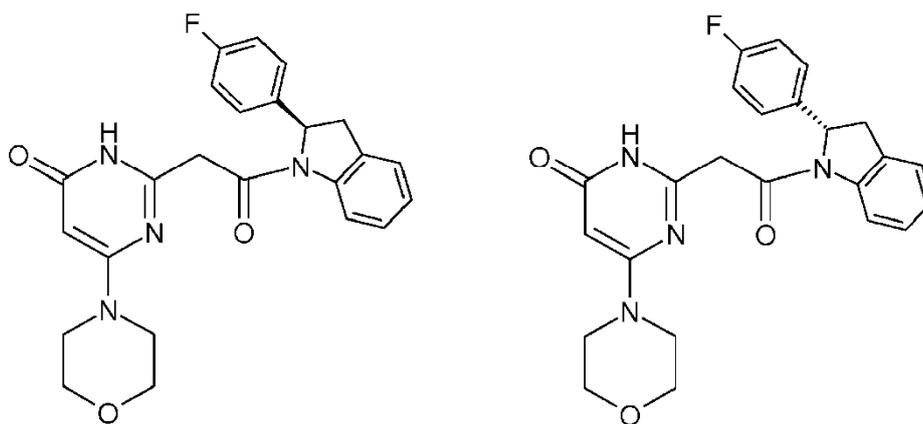
Espectro RMN 1 H (400MHz): 2,23 (s, 3 H); 2,44 (m masqué, 4 H); 2,93 (m, J=4,2 Hz, 4 H); 3,06 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,43 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,74 (s, 2 H); 4,11 (t, J=8,2 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 6,67 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 7,11 (t, J=8,4 Hz, 1 H); 7,71 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,60 (s, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,36;

[M+H]⁺: m/z 439; [M-H]⁻: m/z 437

10 **Ejemplo 27d y ejemplo 28d: Síntesis de la (+)-2-{2-[2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la (-)-2-{2-[2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



15 La (±)-2-{2-[2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1d etapa 3 a partir de 0,50 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,46 g de 2-(4-fluorofenil)-indolina, de 0,48 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,31 ml de piridina y de 10 ml de N,N-dimetilformamida. Después de la purificación por cromatografía sobre una columna de 50 g sílice 20-45 µm, eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol 90/10 v/v, se obtienen 0,46 g de (±)-2-{2-[2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de una espuma color crema cuyas características son las siguientes:

25 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86;

[M+H]⁺: m/z 435; [M-H]⁻: m/z 433

30 Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 460 mg de (±)-2-{2-[2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona sobre columna Chiralpak AY (T304) (1080 mg, 20 µm, 7,7/35 cm), eluyente: acetonitrilo/isopropanol: 90/10; caudal: 250 ml /min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 190 mg de (+)-2-{2-[2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un liofilizado blanco cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1H (400MHz): 2,88 (d, J=15,8 Hz, 1 H); 3,15 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,33 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,79 (dd, J=9,5 y 16,3 Hz, 1 H); 3,86 (d, J=15,8 Hz, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 5,78 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 7,04 a 7,29 (m, 7 H); 8,11 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1H)

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86;

45 [M+H]⁺: m/z 435; [M-H]⁻: m/z 433

Poder de rotación: $\alpha_D = +114,3^\circ \pm 1,9$ (c = 1,720 mg en 0,5 ml de DMSO)

50 Después el segundo enantiómero, es decir: 225 mg de (-)-2-{2-[2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un liofilizado blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 2,88 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,15 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,33 (m, 4 H); 3,57 (m, 4 H); 3,79 (dd, J=9,5 y 16,3 Hz, 1 H); 3,86 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 5,78 (d, J=9,5 Hz, 1 H); 7,03 a 7,29 (m, 7 H); 8,11 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,60 (m extendido, 1 H)

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86;

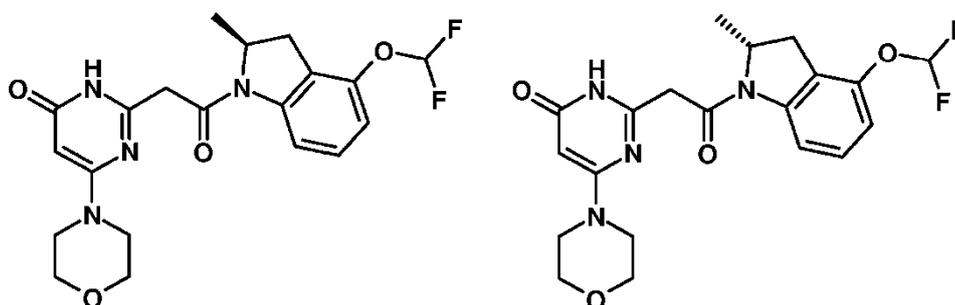
[M+H]⁺: m/z 435; [M-H]⁻: m/z 433

10

Poder de rotación: $\alpha_D = -137,1^\circ \pm 2,1$ (c = 1,844 mg en 0,5 ml de DMSO)

Ejemplo 29d y Ejemplo 30d: Síntesis de la (+)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la (-)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:

15



A una solución de 196,8 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenida en la etapa 2d del ejemplo 1d) en 6 ml de N,N-dimetilformamida y 6 ml de piridina se añaden 125 mg de 4-difluorometoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (Ejemplo de referencia 11 d) y 192,7 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 25 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (95/05: v/v) para dar 220 mg de 2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

20

25

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna fase Whelk 01 SS, (5 μ m, 30x250 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/diclorometano/metanol: 60/30/10; caudal: 43 ml/min.

30

Se obtiene como primer enantiómero, 97 mg de (+)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

35

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,28 (d ancho, J=6,4 Hz, 3 H); 2,71 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,35 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,73 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,93 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,90 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=74,2 Hz, 1 H); 7,26 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,84 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

40

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺: m/z 421; [M-H]⁻: m/z 419;

45

Poder de rotación: $\alpha_D = +80^\circ$ (c=0,25%, DMSO)

Después el segundo enantiómero, 97 mg de (-)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

50

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,28 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,71 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,34 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,74 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,93 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,77 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 6,90 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=74,2 Hz, 1 H); 7,26 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,84 (d ancho, J=8,1 Hz, 1 H); 11,69 (m extendido, 1 H)

55

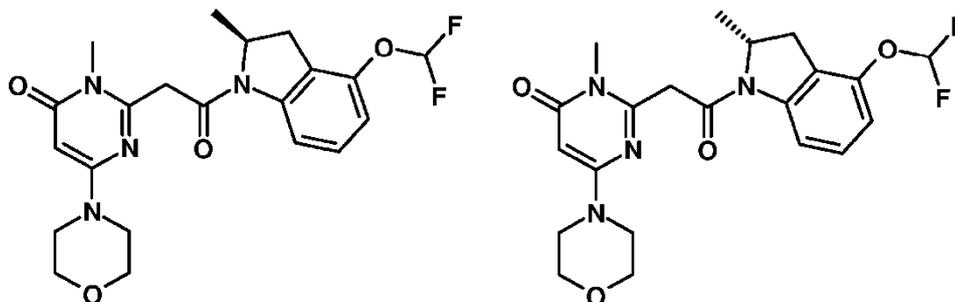
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺: m/z 421; [M-H]⁻: m/z 419;

Poder de rotación: $\alpha_D = -73^\circ$ (c=0,25%, DMSO)

Ejemplo 31d y Ejemplo 32d: Síntesis de la (+)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la (-)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:



A una solución de 242 mg de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (obtenida en la etapa 2d del ejemplo 4d) en 6 ml de N,N-dimetilformamida y 6 ml de piridina se añaden 125 mg de 4-difluorometoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol [Ejemplo de referencia 11d] y 193 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añaden 25 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano, y de metanol (90/10: v/v) para dar 170 mg de 2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona.

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna Whelk 01 SS, 5 μ m, (5 μ m, 30x250 mm), eluyendo con una mezcla de: Heptano/diclorometano/metanol: 50/35/15; caudal: 40 ml/min.

Se obtiene el primer enantiómero, 40 mg de (+)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,72 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,35 a 3,42 (m, 5 H); 3,57 (m, 4 H); 4,03 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 4,29 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 6,91 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=74,0 Hz, 1 H); 7,26 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,83 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 435; [M-H]⁻: m/z 433;

Poder de rotación: $\alpha_D = +67^\circ$ (c=0,3%, DMSO)

Después el segundo enantiómero, 61 mg de (-)-2-{2-[4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

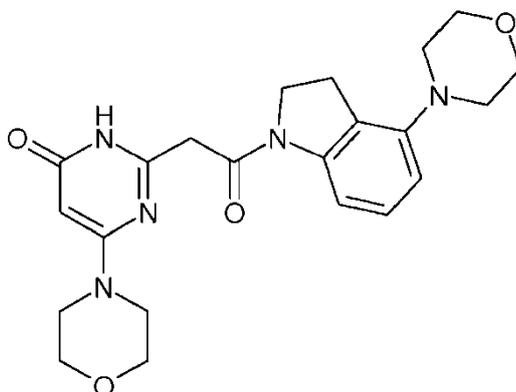
Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,72 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,33 (s, 3 H); 3,35 a 3,42 (m, 5 H); 3,53 a 3,60 (m, 4 H); 4,03 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 4,29 (d, J=16,4 Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 5,36 (s, 1 H); 6,91 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 7,24 (t, J=74,0 Hz, 1 H); 7,26 (t, J=8,1 Hz, 1 H); 7,83 (d, J=8,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82;

[M+H]⁺: m/z 435; [M-H]⁻: m/z 433;

Poder de rotación: $\alpha_D = -91,2^\circ$ (c=1,706 mg/0,5 ml DMSO)

Ejemplo 33d: Síntesis de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-[4-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]pirimidin-4(3H)-ona

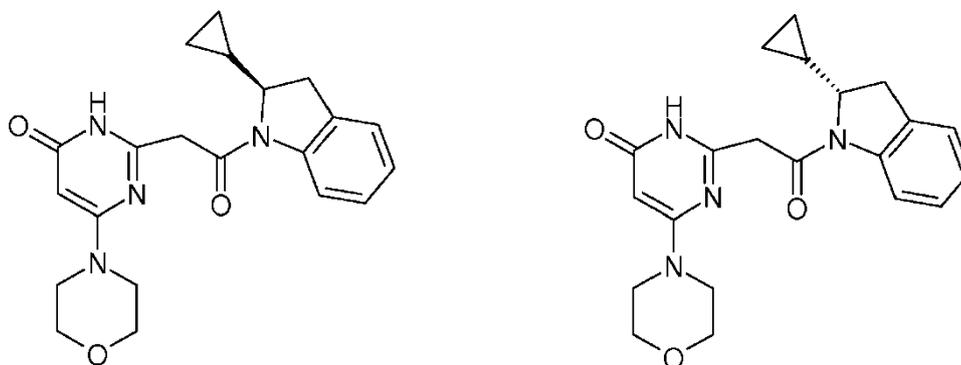
5 A una solución de 300 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1 etapa 2) en 8 ml de N,N-dimetilformamida se añaden sucesivamente 8 ml de piridina, 200 mg de 4-morfolin-4-il-2,3-dihidro-1H-indol (preparado a partir de la 4-bromoindolina como se describe en el documento WO2007103370) y 330 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Después se añaden 50 ml de agua y se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen y después se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de metanol amoniacal 7N (90/10), se obtienen 180 mg de 6-(morfolin-4-il)-2-[2-[4-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo purpúrea cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 2,92 (m, 4 H); 3,08 (dd, J=8,1 y 9,3 Hz, 2 H); 3,42 (m, 4 H); 3,59 (m, 4 H); 3,72 (m, 6 H); 4,11 (m, 2 H); 5,20 (s ancho, 1 H); 6,68 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,13 (t, J=8,9 Hz, 1 H); 7,74 (d, J=7,1 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H).

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,628;

[M+H]⁺: m/z 426; [M-H]⁻: m/z 424

Ejemplo 34d y Ejemplo 35d: Síntesis de la (+)-2-[2-(2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona y de la (-)-2-[2-(2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

La (±)-2-[2-(2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1a partir de 0,90 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio, de 0,60 g de (±)-2-ciclopropil-indolina (Ejemplo de referencia 12d), de 0,86 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en una mezcla de 0,56 ml de piridina y de 10 ml de N,N-dimetilformamida. Después de la purificación por cromatografía sobre una columna de 100 g sílice 20-45 µm, eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol 90/10 v/v, se obtienen 0,88 g de (±)-2-[2-(2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de una espuma crema cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

5 [M+H]⁺: m/z 381; [M-H]⁻: m/z 379

Se obtuvieron los productos por separación cromatográfica quiral de 875 mg de (±)-2-[2-(-2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona sobre columna Whelk 01 SS (1200 g, 10 μm, 8/35 cm), eluyente: Heptano/etanol/metanol: 70/15/15; caudal:250 ml /min, 2 inyecciones. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 407 mg de (+)-2-[2-(-2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1 H (400MHz): 0,20 a 0,59 (m, 4 H); 1,06 (m, 1 H); 2,80 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,20 a 3,37 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,40 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,78 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,99 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,41 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,17 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,94 (m extendido, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

[M+H]⁺: m/z 381; [M-H]⁻: m/z 379

Poder de rotación: α_D = +61,3° +/- 1,1 (c = 2,4 mg en 0,5 ml de DMSO)

25 Después el segundo enantiómero, es decir: 361 mg de (-)-2-[2-(-2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona impura en forma de un polvo blanco. Después se vuelven a purificar 330 mg de este producto por cromatografía quiral sobre columna Chiralpak IC (xx g, 5 μm, 2/25 cm), eluyente: etanol; caudal:15 ml /min; 16 inyecciones, se obtienen 223 mg de (-)-2-[2-(-2-ciclopropil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

35 Espectro RMN 1 H (400MHz): 0,22 a 0,59 (m, 4 H); 1,08 (m, 1 H); 2,81 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,34 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,40 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,78 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 3,99 (d, J=15,9 Hz, 1 H); 4,42 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,94 (m extendido, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

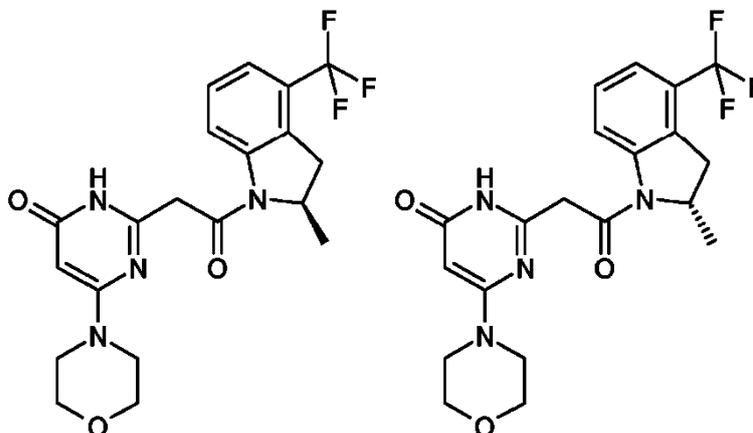
Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 0,78;

40 [M+H]⁺: m/z 381; [M-H]⁻: m/z 379

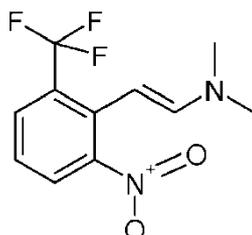
Poder de rotación: α_D = -84,7° +/- 1,4 (c = 2,290 mg en 0,5 ml de DMSO)

45 **Ejemplo 36d y Ejemplo 37d: (+)-2-[2-[-2-metil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y (-)-2-[2-[-2-metil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona**



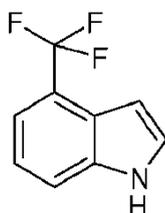
50

Etapa 1d: Dimetil-[(E)-2-(2-nitro-6-trifluorometilo-fenilo)-vinilo]-amina



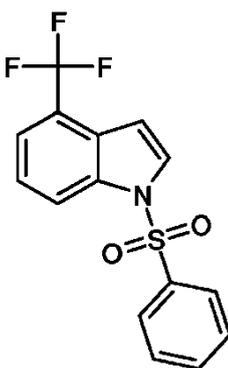
5 A una solución de 1g de 2-metilo-3-nitrobenzotrifluoride en 6 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 3,5 ml de DMF-DMA (N,N-dimetilformamidimetilacetil). El medio de reacción se calienta a 110°C hasta desaparición de partida, después se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, una solución de cloruro de amonio al 10%, y una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para dar 1,2g de dimetilo-[(E)-2-(2-nitro-6-trifluorometilo-fenilo)-vinilo]-amina en forma de un aceite que se utiliza en la etapa siguiente.

Etapa 2d: 4-Trifluorometilo-1H-indol



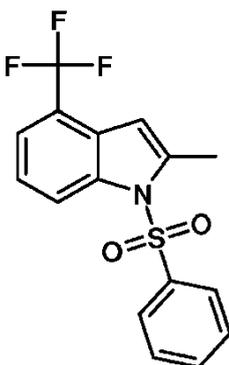
15 A una solución de 1,2g de dimetilo-[(E)-2-(2-nitro-6-trifluorometilo-fenilo)-vinilo]-amina en 30 ml de ácido acético se añaden 850mg de hierro en polvo. La mezcla de reacción se calienta en reflujo durante 16 horas después se vierte sobre una solución de ácido clorhídrico (HCl, 2N), y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución de carbonato de sodio al 10% y después con una solución saturada de NaCl, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar 959 mg de 4-trifluorometilo-1H-indol que se utiliza en la etapa siguiente.

Etapa 3d: 1-Bencenosulfonilo-4-trifluorometilo-1H-indol



25 A una solución de 0,85g de 4-trifluorometilo-1H-indol en 15 ml de tetrahidrofurano, bajo atmósfera inerte, se añaden 370 mg de NaH a 60% en el aceite. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora, después se añaden 0,88 ml de cloruro de benceno-sulfonilo gota a gota y se prosigue la agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se vierte después sobre una solución al 10% de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y de éter diisopropílico (98/2 después 95/5: v/v) para dar 1,08 g de 1-bencenosulfonilo -4-trifluorometilo-1H-indol en forma de un aceite amarillo pálido que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

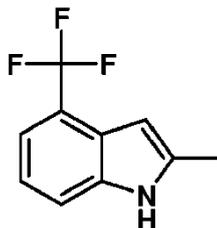
Etapa 4d: 1-Bencenosulfonilo-2-metilo-4-trifluorometilo-1H-indol



5 A una solución de 0,7 ml de diisopropilamina en 10 ml de tetrahidrofurano bajo argón a -30°C , se añaden gota a gota 3 ml de n-butil-litio (1,6M en hexano). La solución se agita durante 30 min. a temperatura ambiente, se enfría a -60°C y se añade una solución de 1,07 g de 1-bencenosulfonylo-4-trifluorometilo-1H-indol en 10 ml de tetrahidrofurano gota a gota. El medio de reacción se sube hasta temperatura ambiente después se vuelve hasta -60°C para añadir gota a gota 0,31 ml de yoduro de metilo. Después de la adición, se deja subir hasta 0°C bajo agitación durante 10 min, después a 10°C durante 10 min antes de añadir 0,3 ml de yoduro de metilo suplementario. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agita durante 1h30, después se vierte sobre una solución de cloruro de amonio al 10% y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de Heptano y de éter diisopropílico (98/2 después 95/5: v/v) para dar 476 mg de 1-bencenosulfonylo-2-metilo-4-trifluorometilo-1H-indol, en forma de un aceite, que se utiliza en la etapa siguiente.

15

Etapa 5d: 2-Metilo-4-trifluorometilo-1H-indol

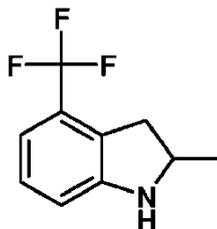


20 A una solución de 460 mg de 1-bencenosulfonylo-2-metilo-4-trifluorometilo-1H-indol en 1,4 ml de etanol y 0,44 ml de dimetoxietano, se añaden 0,271 ml de sosa 5N. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 6 horas y se vierte en agua acidificada con una solución de ácido clorhídrico hasta $\text{pH}=1$ y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, y una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y de éter diisopropílico (98/2 después 95/5: v/v) para dar 214 mg de 2-metilo-4-trifluorometilo-1H-indol, en forma de un aceite amarillo pálido, que se utiliza en la etapa siguiente.

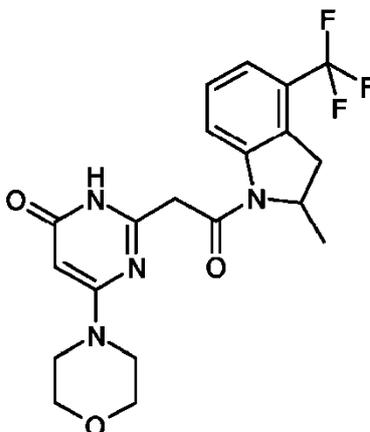
25

Etapa 6d: 2-Metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-1H-indol

30



35 A una solución de 210 mg de 2-metilo-4-trifluorometilo-1H-indol en 8 ml de ácido acético enfriado a 15°C se añaden 209 mg de cianoborohidruro de sodio al 95%. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente después se vierte sobre una solución de amoniaco ($\text{pH}=9$). La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno y las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida para dar 196 mg de 2-metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un líquido amarillo pálido, que se utiliza en la etapa siguiente.

Etapa 7d: 2-[2-(2-Metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etile]-6-morfolina-4-il-3H-pirimidin-4-ona

5 A una solución de 259 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio (ejemplo 1d etapa 2d) en 3 ml de N,N-dimetilformamida y 3 ml de piridina se añaden 225 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 196 mg de 2-metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-1H-indol. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, después se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan sucesivamente con agua, una solución de ácido clorhídrico (1 M), agua y una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar 144 mg de 2-[2-(2-metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etile]-6-morfolina-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco.

15 La separación de los dos enantiómeros de 2-[2-(2-Metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etile]-6-morfolina-4-il-3H-pirimidin-4-ona se ha realizado por cromatografía quiral: Fase estacionaria: WHELK O1 SS 10 μ m lote P-130-84-13, 1200g, 80x350mm; fase móvil: Heptano (70%)/DCM (20%)/EtOH (10%); caudal: 200 ml /min.

20 El primer enantiómero se concentra para obtener 67,2 mg de la (+)-2-[2-(2-metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etile]-6-morfolina-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,87;

[M+H]⁺: m/z 423; [M-H]⁻: m/z 421;

RMN 1H (400 MHz): 1,29 (d ancho, J=6,6 Hz, 3 H); 2,85 (d, J=16,4 Hz, 1H); 3,41 (m, 4 H); 3,51 (dd, J=9,0 y 16,4 Hz, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,77 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 3,96 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 4,81 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,38 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,43 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 8,24 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Poder de rotación: $\alpha_D = +66,7 \pm 1,2$. C=2,090mg /0,5 ml MeOH

35 El segundo enantiómero se concentra para obtener 60,7 mg de la (-)-2-[2-(2-metilo-4-trifluorometilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etile]-6-morfolina-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,87;

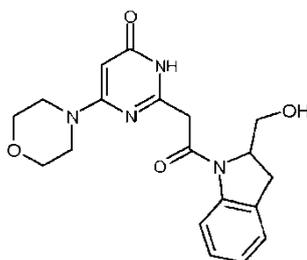
[M+H]⁺: m/z 423; [M-H]⁻: m/z 421;

RMN 1H (400 MHz): 1,29 (d ancho, J=6,6 Hz, 3 H); 2,85 (d, J=16,4 Hz, 1H); 3,41 (m, 4 H); 3,51 (dd, J=9,0 y 16,4 Hz, 1 H); 3,60 (m, 4 H); 3,77 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 3,96 (d, J=16,0 Hz, 1 H); 4,81 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 7,38 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,43 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 8,24 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 11,68 (m extendido, 1 H)

Poder de rotación: $\alpha_D = -43,0 \pm 0,9$. C=2,058mg /0,5 ml MeOH

Ejemplo 38d: 2-[2-(+)-2-fluorometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

50 **Etapa 1 d: 2-[2-(+)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**



5 A una solución de 640 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 20 ml de DMF y 20 ml de piridina, se añaden 673 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 378 mg de (-)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol (Ejemplo de referencia 13d). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después se añade una mezcla de agua y de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: gradiente: diclorometano/metanol de 100/0 a 95/05 para dar 456 mg de 2-[2-((+)-2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

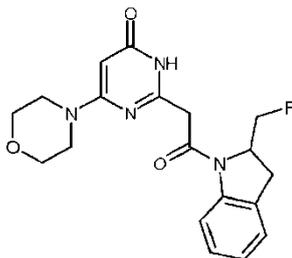
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,54;

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

Poder de rotación: $\alpha_D = +80,0 \pm 1,4$. C=2,061 mg/0,5 ml DMSO

20 Etapa 2d:



25 A una solución de 200 mg de 2-[2-((+)-2-hidroxi-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en 7 ml de diclorometano y 0,16 ml de trietilamina y a 0°C, se añaden 0,07 ml de cloruro de metano sulfonilo. El baño de enfriamiento se retira para dejar que la temperatura suba hasta la temperatura ambiente. Se agita a esta misma temperatura durante 45 minutos. Se añaden el agua fría y de diclorometano. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida.

30 Sobre el residuo obtenido, se añaden 5 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en el THF. El medio de reacción se calienta a reflujo durante una hora. Después del enfriamiento, se añade diclorometano y de una solución saturada de bicarbonato de sodio.

35 Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 97/03 para dar 48 mg de 2-[2-((+)-2-fluoro-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

40 Espectro RMN 1 H (300 MHz): 2,91 (d, J=16,3 Hz, 1 H); 3,32 a 3,45 (m, 5 H); 3,61 (m, 4 H); 3,78 (d, J=16,5 Hz, 1 H); 3,99 (d, J=16,5 Hz, 1 H); 4,35 a 4,68 (m, 2 H); 4,97 (m, 1 H); 5,18 (s, 1 H); 7,04 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,83 (d ancho, J=8,0 Hz, 1 H); 11,40 (m extendido, 1 H)

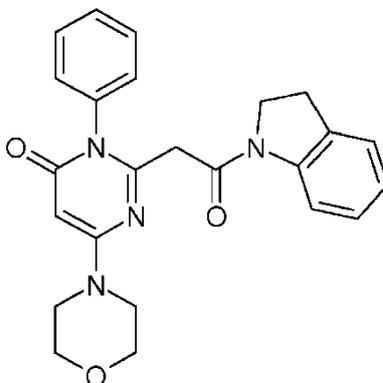
Espectrometría de masa: método A

45 Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

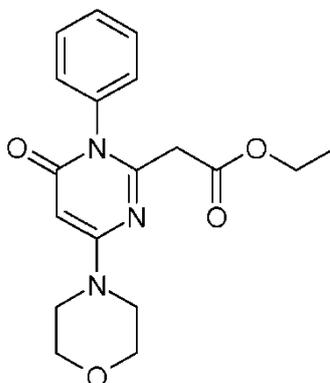
Poder de rotación: $\alpha_D = +75,7 \pm 1,3$. C=2,169mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 39d: 2-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3-fenil-3H-pirimidin-4-ona



5

Etapa 1 d:



10

A una suspensión de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo (obtenido en la etapa 1d del ejemplo 1d), 912 mg de ácido fenilborónico, 680 mg de acetato de cobre (II) y 1,37 g de 4-dimetilaminopiridina en 12 ml de tolueno se añaden 6,24 ml de bis-trimetilsilil amiduro de sodio 0,6 M en el tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 16 horas bajo una corriente de aire seco después se filtra sobre celita. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica dos veces por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (90/10, V/V) después con una mezcla de diisopropiléter y de metanol (90/10, V/V) para dar 65 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,06 (t, J=7,0 Hz, 3 H); 3,43 (s, 2 H); 3,51 (m, 4 H); 3,65 (m, 4 H); 3,94 (q, J=7,0 Hz, 2 H); 5,43 (s, 1 H); 7,22 (m, 2 H); 7,49 (m, 3 H)

20

Etapa 2d:

A una solución de 65 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acetato de etilo en 3 ml de tetrahidrofurano y 1,5 ml de tolueno se añaden sucesivamente 56 mg de indolina y 0,36 ml de trimetilaluminio 2 M en el tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 4 horas después se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica dos veces por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (98/2, V/V) después con acetato de etilo para dar 3 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3-fenil-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

30

Espectro RMN 1 H (400MHz): 2,97 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,48 (m, 4 H); 3,62 (td, J=3,6 y 4,5 Hz, 8 H); 5,44 (s, 1 H); 6,99 (t, J=7,2 Hz, 1 H); 7,14 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,18 (d, J=7,5 Hz, 1 H); 7,26 (m, 2 H); 7,41 (m, 3 H); 7,94 (d, J=7,9 Hz, 1 H)

35

Espectrometría de masa: método A

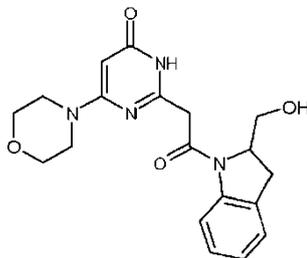
Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

40

[M+H]⁺: m/z 417; [M-H]⁻: m/z 415

Ejemplo 40d: 2-[2-((-)-2-fluorometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**Etapa 1d: 2-[2-((-)-2-Hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**

5



10 A una solución de 876 mg de (4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 26 ml de DMF y 26 ml de piridina se añaden 890 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 500 mg de (+)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol (Ejemplo de referencia 13d). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas después se añade una mezcla de agua y de diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: gradiente: diclorometano/metanol de 100/0 a 95/05 para dar 708 mg de 2-[2-((-)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

15

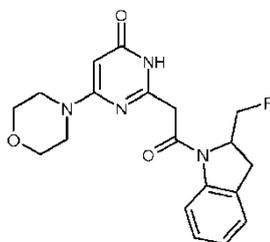
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

20

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369Poder de rotación: $\alpha_D = PR = -66,7 \pm 1,2$. C=2,035mg/0,5 ml DMSO

25

Etapa 2d:

30 A una solución de 200 mg de 2-[2-((-)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en 7 ml de diclorometano y 0,16 ml de trietilamina y a 0°C, se añaden 0,07 ml de cloruro de metano sulfonilo. El baño de enfriamiento se retira para dejar que la temperatura suba hasta la temperatura ambiente. El medio de reacción se agita a esta misma temperatura durante 45 minutos. Se añaden agua fría y diclorometano. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida.

35

40 Sobre el residuo obtenido, se añaden 5 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en el THF. El medio de reacción se calienta a reflujo durante una hora. Después del enfriamiento, se añade diclorometano y una solución saturada de bicarbonato de sodio.

40

Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 97/03 para dar 42 mg de 2-[2-((-)-2-fluorometil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

45

Espectro RMN 1 H (300 MHz): 2,90 (d, J=16,6 Hz, 1 H); 3,38 (m, 5 H); 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,75 (d, J=15,4 Hz, 1 H); 3,98 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,53 (m, 2 H); 4,97 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,05 (t, J=7,1 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,3 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=5,4 Hz, 1 H); 11,67 (s ancho, 1 H)

50

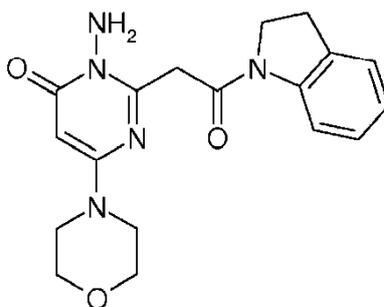
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,66;

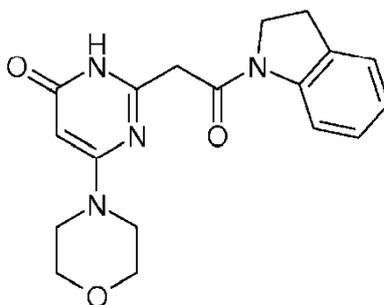
[M+H]⁺: m/z 373; [M-H]⁻: m/z 371

Poder de rotación: $\alpha_D = PR = -91,5 \pm 1,7$. C=1,572mg/0,5 ml DMSO

Ejemplo 41d: Síntesis de 3-amino-2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1d:



El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1d etapa 3d a partir de 260 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y 238 mg de indolina en lugar de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida. Se obtienen 230 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido rosa pálido cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H: 3,17 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 3,75 (s, 2 H); 4,14 (t, J=8,3 Hz, 2 H); 5,21 (s, 1 H); 7,01 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,16 (t, J=7,6 Hz, 1 H); 7,25 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 11,61 (s ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,64

[M+H]⁺: m/z 341; [M-H]⁻: m/z 339

Etapa 2d:

A una suspensión de 500 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (que puede ser obtenido según la etapa anterior) en 5 ml de dimetilformamida, se añaden sucesivamente 957 mg de carbonato de cesio y 685 mg de o-difenilfosfinilhidroxilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluye con 10 ml de agua y se extrae por diclorometano (3x25 ml). Las fases orgánicas se reúnen, después se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran in vacuo bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano de metanol (95/05). Las fracciones de interés que contienen el producto se reúnen y después se evaporan bajo presión reducida y se obtienen 154 mg de 3-amino-2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de sólido amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

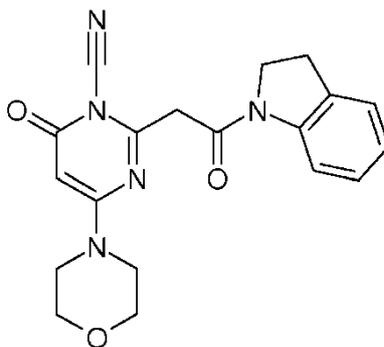
Espectro RMN 1 H: 3,17 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 3,41 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 4,04 (s ancho, 2 H); 4,16 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 5,37 (s, 2 H); 5,45 (s, 1 H); 7,01 (td, J=1,7 y 7,9 Hz, 1 H); 7,15 (t ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 7,25 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=7,9 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,68;

[M+H]⁺: m/z 356; [M-H]⁻: m/z 354

Ejemplo 42d: Síntesis de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-4-(morfolin-4-il)-6-oxopirimidina-1(6H)-carbonitrilo



A una solución de 1 g de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona (que se puede obtener según el ejemplo 41 d etapa 1d) en 40 ml de dioxano con un tamiz molecular 4A, se añaden sucesivamente 330 mg de carbonato de cesio y 404 mg de bromuro de cianógeno. La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 2 horas después se enfría a temperatura ambiente. La suspensión se filtra sobre vidrio sinterizado después se aclara con dioxano y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano de metanol (95/05). Las fracciones de interés que contienen el producto se reúnen y después se evaporan bajo presión reducida. El residuo se recoge por una mezcla de 3 ml de metanol y de 10 ml de éter etílico. Después de la agitación y de la filtración, el precipitado obtenido se aclara con éter etílico (3x2 ml) y se obtienen 22 mg de 2-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-4-(morfolin-4-il)-6-oxopirimidina-1(6H)-carbonitrilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H: 3,19 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 3,55 a 3,69 (m, 8 H); 4,17 (t, J=8,5 Hz, 2 H); 4,25 (s, 2 H); 5,45 (s, 1 H); 7,05 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=8,2 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=8,2 Hz, 1 H); 8,00 (d, J=8,2 Hz, 1 H)

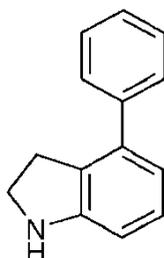
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75;

[M+H]⁺: m/z 366; [M-H]⁻: m/z 364

Ejemplos de referencia para la preparación de los compuestos de la fórmula (Id)

Ejemplo de referencia 1d: Síntesis de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol:



A una solución de 1,5 g de 4-fenil-indol en 20 ml de ácido trifluoroacético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a -5°C, se añade progresivamente 1,0 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura próxima a 0°C durante 2 horas, después se vierte en 50 g de hielo y se alcaliniza con 30 ml de una solución de sosa concentrada. Después de la adición de 100 ml de acetato de etilo, la mezcla se agita a temperatura ambiente y se trata con 10 ml de sosa concentrada, después se decanta. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se concentra in vacuo bajo presión reducida. El residuo se vuelve a tratar con una mezcla de 50 ml de agua, 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de una solución de sosa concentrada y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se

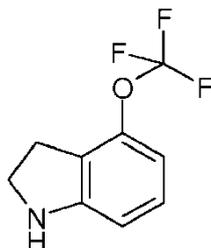
extrae con 2x50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. Se tritura el resto en 20 ml de éter diisopropílico después se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de 50 g de sílice 20-45 μm , eluyendo con diclorometano puro. Se obtiene así 0,74 g de 4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido color crema cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

[M+H]⁺: m/z 196

Ejemplo de referencia 2d: 4-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol



Etapa 1d:

A una solución de 1,0 g de ácido 4-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico en 4,5 ml de quinoleína bajo argón se añaden 0,18 g de cobre(0). La mezcla de reacción se calienta a 200°C durante 5 horas, después se enfría a temperatura ambiente. Después de la dilución con 30 ml de éter dietílico, la mezcla se filtra sobre Clarcel®. El filtrado se lava sucesivamente con 6x10 ml de una solución de ácido clorhídrico 6N, con 10 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después con 10 ml de salmuera saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y después se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 25 g de sílice 15-40 μm , eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5 v/v, a un caudal de 20 ml/min. Se obtiene así 0,33 g de 4-(trifluorometoxi)-indol en forma de un aceite ámbar cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 6,48 (s ancho, 1 H); 6,96 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 7,14 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,41 a 7,47 (m, 2 H); 11,49 (m ancho, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

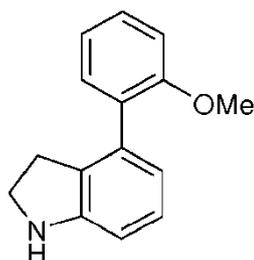
Tiempo de retención Tr (min) = 1,01;

[M-H]⁻: m/z 200

Etapa 2d:

A una solución de 0,87 g de 4-(trifluorometoxi)-indol en 12 ml de ácido trifluoroacético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a -5°C, se añade progresivamente 0,57 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se deja calentarse hasta 0°C durante 3 horas, después se vierte en 30 g de hielo y se alcaliniza con 21 ml de una solución de sosa concentrada. Después de la agitación durante 19 horas, la mezcla se diluye con 60 ml de acetato de etilo, después se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 3x60 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se trata con una mezcla de 50 ml de agua, 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de una solución de sosa concentrada y agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 3x50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 25 g de sílice 15-40 μm , eluyendo con unas mezclas ciclohexano/acetato de etilo 95/5; 90/10; después 85/15 v/v, a un caudal de 25 ml/min. Se obtiene así 0,18 g de 4-(trifluorometoxi)-indolina impura en forma de un aceite amarillo directamente utilizada en etapa siguiente.

Ejemplo de referencia 3d: Síntesis de 4-(2-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol:

**Etapa 1d:**

- 5 A una solución de 0,78 g de 4-bromo-indol en 15 ml de dioxano y 5 ml de agua bajo argón, se añaden sucesivamente 0,73 g de ácido 2-metoxifenilborónico, después 1,66 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añaden 0,16 g de diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después a 60°C durante 18 horas, y finalmente a 110°C durante 3 horas. Después de volver a temperatura ambiente, la mezcla se
- 10 concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 15 ml de una solución de sosa 2N y 30 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra sobre Clarcel[®], después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 2x30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre un cartucho de 30 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/diclorometano 60/40 v/v, a un caudal de
- 15 30 ml/min. Se obtiene así 0,44 g de 4-(2-metoxi-fenil)-indol en forma de un sólido amarillo pálido cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

- 20 Tiempo de retención Tr (min) = 1,01;

[M+H]⁺: m/z 224

Punto de fusión (Kofler): 172°C

Etapa 2d:

- A una solución de 0,44 g de 4-(2-metoxi-fenil)-indol en 5 ml de ácido trifluoroacético bajo argón enfriada a una temperatura próxima a -5°C, se añade progresivamente 0,26 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura próxima a -5°C durante 2 horas, después se vierte en 15 g de hielo y se alcaliniza con 8
- 30 ml de una solución de sosa concentrada. Después de la adición de 30 ml de acetato de etilo, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se trata con una mezcla de 15 ml de agua, 15 ml de acetato de etilo y 3 ml de una solución de sosa concentrada y se agita a temperatura ambiente durante 15
- 35 minutos, después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 2x15 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre un cartucho de 25 g de sílice 15-40 µm, eluyendo con diclorometano puro, a un caudal de 30 ml/min. Se obtiene así 0,14 g de 4-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido blanco roto cuyas características son las siguientes:

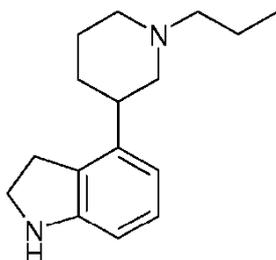
- 40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

- 45 [M+H]⁺: m/z 226

Punto de fusión (Kofler): 82°C

Ejemplo de referencia 4d: 4-(1-propil-piperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol

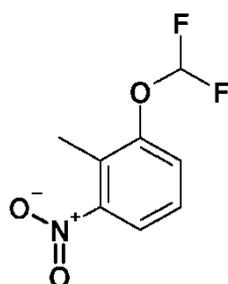


El producto se puede preparar tal como se describe en el ejemplo de referencia 1d etapa 2d por reducción de indol correspondiente (que se puede preparar según la patente EP21924 Ejemplo 17d).

5

Ejemplo de referencia 5d: 4-difluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol

Etapa 1d:



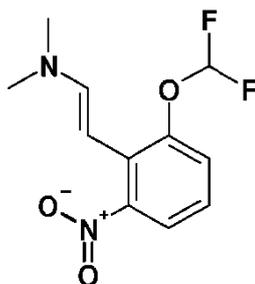
10

A una mezcla de 23,4 g de clorodifluoroacetato de sodio y de 22 g de carbonato de potasio en 30 ml de N,N-dimetilformamida y 6 ml de agua, se añade una solución de 10 g de 2-metilo-3-nitro-fenol en 20 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta después a 110°C durante 3 horas y se deja reposar durante 16 horas, después se trata con una mezcla de agua y de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con sosa 1N, agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto esperado en forma de un aceite marrón, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

15

Etapa 2d:

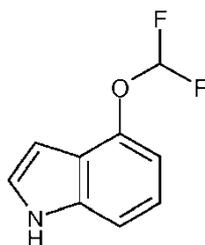
20



25

A una solución de 6 g de 1-difluorometoxi-2-metil-3-nitro-benceno en 60 ml de N,N-dimetilformamida, se añaden 17 g de tris(dimetilamino) metano y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentra después bajo presión reducida para dar 7,6 g de un aceite crudo utilizado tal cual en la etapa siguiente.

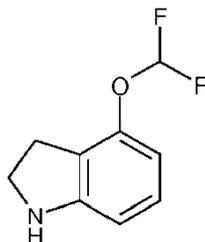
Etapa 3d:



30

A una solución de 7,6 g de [2-(2-difluorometoxi-6-nitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina en 35 ml de metanol y 35 ml de tetrahidrofurano, bajo una atmósfera de argón, se añaden 7 g de níquel de Raney. La mezcla de reacción se calienta a 60°C y se añaden 5,6 ml de hidrato de hidrazina en 4 porciones de 1,4 ml cada 30 minutos y la mezcla se agita durante 16 horas.

5

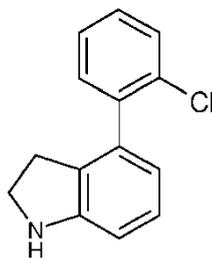
Etapas 4d:

10 A una solución de 1 g de 4-difluorometoxil-1H-indol en 15 ml de ácido trifluoroacético, enfriada a 0°C se añade 0,722 mg de cianoborohidruro de sodio y se prosigue la agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra después bajo presión reducida, se trata con una solución concentrada de hidróxido de sodio, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (20/80: v/v) para dar 300 mg de 4-Difluorometoxil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

15

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 2,91 (t, J=8,6 Hz, 2 H); 3,45 (dt, J=2,0 y 8,6 Hz, 2 H); 5,73 (m ancho, 1 H); 6,30 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 6,36 (d, J=7,9 Hz, 1 H); 6,93 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,10 (t, J=74,8 Hz, 1 H)

20

Ejemplo de referencia 6d: 4-(2-cloro-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol

25 A una suspensión de 960 mg de 4-(2-Cloro-fenil)-1H-indol, en 11 ml de ácido trifluoroacético enfriada a 0°C, se añaden por porciones 558 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 16 horas dejándole subir hasta temperatura ambiente, después el pH se lleva hasta la neutralidad con una solución de sosa. La mezcla de reacción se diluye con 300 ml de agua, después se extrae con acetato de etilo (2x250 ml). Las fases orgánicas se reúnen y después se concentran in seco bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (80/20), se obtienen 395 mg de 4-(2-cloro-fenil)-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite viscoso incoloro.

30

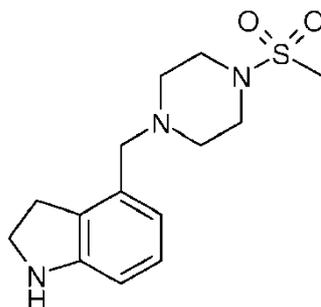
Ejemplo de referencia 7d: 1,2,3,3a,4,8b-hexahidro-ciclopenta[b]indol

35 A una solución de 1,5 g de 1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en 40 ml de ácido acético enfriada a 15°C, se añaden por porciones 1,9 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 20 horas dejándole subir hasta temperatura ambiente después el pH se lleva hasta la neutralidad con una solución de amoníaco al 28%. La mezcla de reacción se diluye con agua, después se extrae con diclorometano, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de heptano y de acetato de etilo (95/05), para dar 1,3 g de 1,2,3,3a,4,8b-hexahidrociclopenta[b]indol en forma de un aceite incoloro.

40

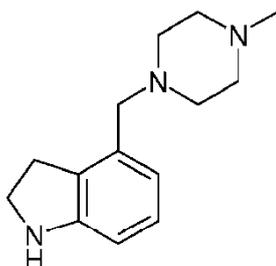
Ejemplo de referencia 8d: 4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol

45



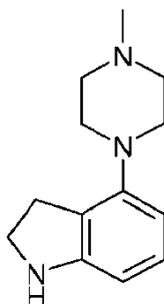
5 A una solución de 1 g de indol-4-carboxaldehído en 40 ml de tetrahidrofurano bajo argón, se añaden sucesivamente 2,92 g de triacetoxiborohidruro de sodio, 2,26 de clorhidrato de 1-metanosulfonil-piperazina y 545 mg de piridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 40 ml de ácido acético enfriado a 15°C, después se añade 1,30 g de cianoborohidruro de sodio por porciones. El medio de reacción se agita durante 2 horas dejándole subir hasta temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla agua/hielo, se trata con amoniaco al 28% hasta pH neutro y se extrae con diclorometano (4x30 ml). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice (eluyente: Heptano/acetato de etilo de 0 a 100% de acetato de etilo) para dar 890 mg de 4-(4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol) en forma de un sólido amarillo.

15 **Ejemplo de referencia 9d: 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol**



20 A una solución de 1 g de indol-4-carboxaldehído en 40 ml de tetrahidrofurano bajo argón, se añade sucesivamente 1,38 g de 1-metilpiperazina y 2,92 g de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, después se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en 40 ml de ácido acético enfriado a 15°C, después se añade 1,30 g de cianoborohidruro de sodio por porciones. El medio de reacción se agita durante 2 horas dejándole subir hasta temperatura ambiente, se vierte sobre una mezcla agua/hielo, se trata con amoniaco al 28% hasta pH neutro y se extrae con diclorometano (4x50 ml). Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: diclorometano/metanol amoniacal 7N 95/05 para dar 1,22 g de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un sólido amarillo.

25 **Ejemplo de referencia 10d: 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol**

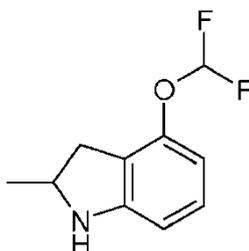


30 A una solución de 490 mg de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol, en 17 ml de ácido acético enfriada a 14°C, se añaden por porciones 429 mg de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente después se vierte en una mezcla agua/hielo y el pH se lleva hasta la neutralidad con una solución de amoniaco. La mezcla se extrae después con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía

35

sobre columna de sílice eluyéndose con una mezcla de diclorometano y de metanol (95/05), para dar 395 mg de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite viscoso incoloro.

Ejemplo de referencia 11 d: 4-difluorometoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

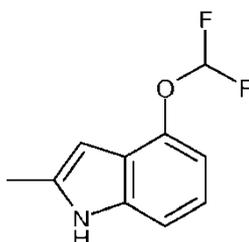


5

Etapa 1d:

4-Difluorometoxil-2-metil-indol

10



Se pone a burbujear freon-22 (HCF₂Cl) en una solución de 3 g de 4-hidroxi-2-metil-indol en 90 ml de diclorometano a 0°C, que contiene una baja cantidad de bromuro de tetrabutilamonio (utilizado como agente de transferencia de fase). A esta solución se añaden gota a gota 45 ml de una solución de sosa 10M. La mezcla de reacción se agita después durante 2 horas a 0°C, después se deja subir hasta temperatura ambiente. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice eluyéndose con diclorometano para dar 480 mg de 4-difluorometoxil-2-metil-indol en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

15

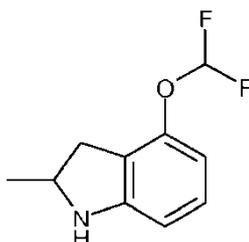
20

Espectro RMN 1H (400MHz): 2,38 (s, 3 H); 6,15 (s, 1 H); 6,71 (d, J=7,2 Hz, 1 H); 6,97 (t, J=8,0 Hz, 1 H); 7,20 (t, J=75,0 Hz, 1 H); 7,16 (d, J=8,1 Hz, 1 H); 11,19 (d, J=0,4 Hz, 1 H)

Etapa 2d:

25

4-Difluorometoxil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

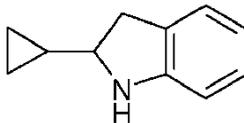


A una solución de 480 mg de 4-difluorometoxil-2-metil-indol en 15 ml de ácido acético enfriada a 10°C, se añaden por porciones 459 mg de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita durante 16 horas dejándole subir hasta temperatura ambiente.

El medio de reacción se vierte sobre una mezcla agua/hielo después se trata con amoniaco al 28% y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 80/20 para dar 250 mg de 4-difluorometoxil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en forma de un aceite cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3 H); 2,47 (dd, J=7,6 y 15,9 Hz, 1 H); 3,06 (dd, J=8,9 y 15,9 Hz, 1 H); 3,91 (m, 1 H); 5,85 (m ancho, 1 H); 6,25 a 6,35 (m, 2 H); 6,93 (t, J=7,9 Hz, 1 H); 7,09 (t, J=74,8 Hz, 1 H)

40

Ejemplo de referencia 12d: Síntesis de la (-)-2-isopropil-indolina y de la (+)-2-ciclopropil-indolina:**5 Etapa 1d**

A una solución de 1,0 g de 2-yodo-anilina en 5 ml de trietilamina bajo argón, se añade sucesivamente 0,26 g de yoduro de cobre(I), 0,30 g de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), después 0,78 ml de ciclopropilacetileno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añade 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añade 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, después se vierte en 100 ml de agua. Después de la adición de 50 ml de acetato de etilo, la mezcla se filtra sobre Celite®, después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 3x40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 2x40 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre una columna de 50 g de sílice 20-45 µm, eluyendo con una mezcla diclorometano/ciclohexano 80/20 v/v. Se obtiene así 0,42 g de 2-ciclopropiléthnil-fenilamina en forma de un aceite marrón que se utiliza directamente en etapa siguiente.

20 Etapa 2d

A una solución de 0,42 g de 2-ciclopropiléthnil-fenilamina en 20 ml de N,N-dimetilformamida bajo argón, se añade 0,54 g de yoduro de cobre(I). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, después se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 200 ml de agua y 100 ml de diclorometano, se filtra sobre Celite®, y después se decanta. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre una columna de 50 g de sílice 20-45 µm, eluyendo con una mezcla ciclohexano/diclorometano 50/50 v/v. Se obtiene así 0,18 g 2-ciclopropil-indol en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

30 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,96;

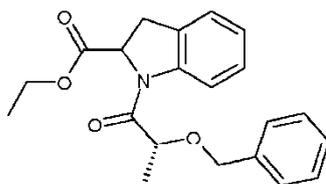
35 [M+H]⁺: m/z 158

Etapa 3d

A una solución de 1,25 g de 2-ciclopropil-indol en 80 ml de ácido acético bajo argón, enfriada a una temperatura próxima a 15°C, se añade progresivamente 1,0 g de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura próxima a 15°C durante 2 horas, después se trata con 100 ml de agua, se enfría después a una temperatura próxima a 5°C y se alcaliniza por adición progresiva de 140 ml de una solución de sosa al 30%. La mezcla de reacción se diluye con 200 ml de acetato de etilo, después se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 3x200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de 60 ml de acetato de etilo, 40 ml de agua y 10 ml de sosa concentrada, después la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 2x50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y después se concentran en seco bajo presión reducida. Se obtiene así 1,2 g de (±)-2-ciclopropil-indolina en forma de un aceite marrón que se utiliza tal cual.

Ejemplo de referencia 13d: 2-Hidroximetil-2,3-dihidro-1H-indol**Etapa 1d:**

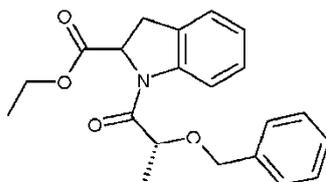
55 **Éster etílico del ácido 1-((R)-2-Benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero A**



y

Éster etílico del ácido 1-((R)-2-Benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero B

5



A una solución de 12,6 g de ácido o-bencil-D-láctico en 30 ml de DMF y 10,6 ml de piridina, se añaden 16,6 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, después 10 g de indolina-2-carboxilato de etilo. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida al 2/3 de volumen del medio de reacción. Se añaden acetato de etilo y agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: gradiente: Heptano/acetato de etilo de 100/0 a 80/20, para dar 7,24 g de éster etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero A cuyas características son las siguientes:

15

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,08;

20

[M+H]⁺: m/z 354; [M+Na]⁺: m/z 376 (pico de base)

y 7,5 g de éter etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

25

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,06;

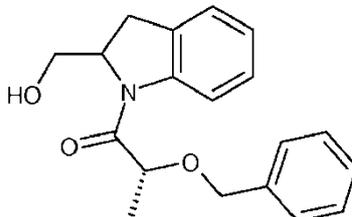
30

[M+H]⁺: m/z 354; [M+Na]⁺: m/z 376; pico de base: m/z 282

Etapa 2d:

(R)-2-Benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero A

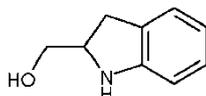
35



y

(+)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol

40



A una solución de 3,31 g de éster etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero A en 7,5 ml de THF y 7,5 ml de etanol se añade 1,04 g de borohidruro de sodio.

45

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas.

Se añaden diclorometano y agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: Heptano/acetato de etilo 50/50, para dar 0,98 g de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero A cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85;

[M+H]⁺: m/z 312

y 1,65 g de (+)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

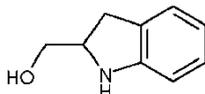
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,19;

[M+H]⁺: m/z 150

Etapa 3d:

(+)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol



A una solución de 0,9 g de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero A en 9 ml de etanol y 9 ml de ácido clorhídrico al 37% se calienta a reflujo durante dos horas.

El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua. Se añade la sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 0,4 g de (+)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

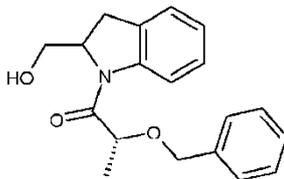
Tiempo de retención Tr (min) = 0,19;

[M+H]⁺: m/z 150

PR= +38,5+/-0,9. C=1,974mg/0,5 ml DMSO

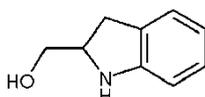
Etapa 4d:

(R)-2-Benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero B



y

(-)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol



A una solución de 5,75 g de éster etílico del ácido 1-((R)-2-benciloxi-propionil)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico: diaestereoisómero B en 20 ml de THF se añade 1,36 g de borohidruro de sodio.

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 10 ml de etanol y 0,4 g de borohidruro de sodio. Después de dos horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden diclorometano y agua.

Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: gradiente: diclorometano/metanol de 100/0 a 98/02, para dar 0,51 g de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero B cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82; [M+H]⁺: m/z 312

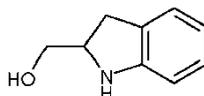
y 0,96 g de (-)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,19; [M+H]⁺: m/z 150
PR= -38,9+/-0,8. C=2,255mg/0,5 ml DMSO

Etapa 5d:

(-)-(2,3-Dihidro-1H-indol-2-il)-metanol



A una solución de 117 mg de (R)-2-benciloxi-1-(2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-propan-1-ona: diaestereoisómero B en 1,2 ml de etanol y 1,2 ml de ácido clorhídrico al 37% se calientan a reflujo durante dos horas.

El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con agua. Se añade la sosa 2N hasta PH=10. El medio se extrae con diclorometano. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 50 mg de (-)-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)-metanol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,19;

[M+H]⁺: m/z 150

PR= -38,9+/-0,8. C=2,255mg/0,5 ml DMSO

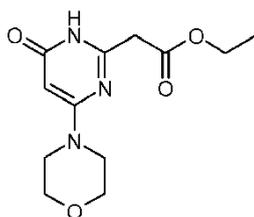
Los poderes rotatorios (PR) se efectuaron sobre un polarímetro modelo 341 de Perkin Elmer. Longitud de onda: raya α de sodio (589 nanómetros).

Síntesis de los compuestos de la fórmula (Ie):

Ejemplo 1e: Síntesis de 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona

Etapa 1e:

[4-(Morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo



A una solución de 25 g de morfolina en 400 ml de etanol calentada a 95°C se añaden 168,5 ml de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo, después 155 ml de N,N-diisopropiltilamina en 200 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 30 horas después se deja volver a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado después se lava con 100 ml de etanol, 2 veces 500 ml de agua y finalmente 500 ml de éter etílico. El sólido se seca al vacío para dar 35 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,38 a 3,44 (m, 4 H); 3,56 (s, 2H); 3,61 (dd, J=4,0 y 5,7 Hz, 4 H); 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 5,20 (s, 1 H); 11,69 (s ancho, 1 H)

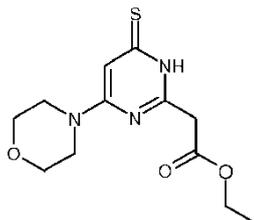
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,48;

[M+H]⁺: m/z 268; [M-H]⁻: m/z 266

Etapa 2e:

Éster etílico del ácido (4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético



En un matraz, se calienta la mezcla de 1 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo obtenida en la etapa anterior con 2,2 g de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) en 20 ml de tolueno a 60°C durante 18 horas.

Después del enfriamiento, se filtra el sólido formado. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 85/15) para dar 0,86 g de éster etílico del ácido (4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

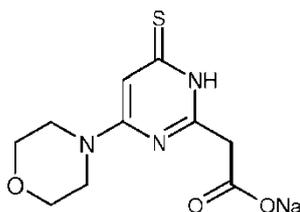
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,51;

[M+H]⁺: m/z 284; [M-H]⁻: m/z 282; pico de base: m/z 236

Etapa 3e:

(4-Morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio



45

A una solución de 865 mg de éster etílico del ácido (4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en 15 ml de THF se añaden 3,05 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 0,8 g de (4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio cuyas características son las siguientes:

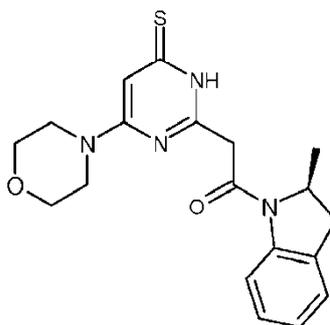
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,31;

[M+H]⁺: m/z 256; [M-H]⁻: m/z 254; pico de base: m/z 210

Etapa 4e:

Síntesis de 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona



A una solución de 200 mg de (4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 5 ml de DMF y 5 ml de piridina se añaden 432 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 106 mg de (S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 50 ml de diclorometano y 20 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 99/1 después 98/02) para dar 57 mg de 1-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400 MHz) para este lote todas las señales son anchas con: 1,26 (m, 3 H); 2,69 (d, $J=15,2$ Hz, 1 H); 3,38 (dd, $J=9,4$ y $15,2$ Hz, 1 H); 3,50 a 3,66 (m, 8 H); 3,87 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H); 4,06 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 6,37 (s, 1 H); 7,05 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 7,95 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 12,79 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75;

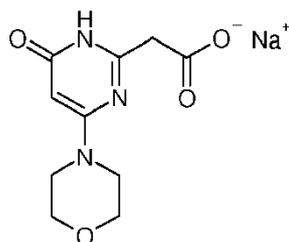
[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

Poder de rotación: $\alpha_D = +86,0 \pm 1,6$. C=1,606mg/0,5 ml DMSO

Etapa 4'e:

Alternativamente, el compuesto 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona se puede también obtener en tres etapas:

Etapa (4'a)e:



A una solución de 10 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en 300 ml de tetrahidrofurano, se añaden 18,7 ml de sosa 2M. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava con acetato de etilo y se aclara varias veces con éter etílico. El sólido obtenido se seca entonces con un evaporador rotativo para dar 8,7 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 3,08 (s, 2 H); 3,38 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,61 (t, J=4,6Hz, 4 H); 5,08 (s, 1 H); 13,16 (s ancho, 1 H)

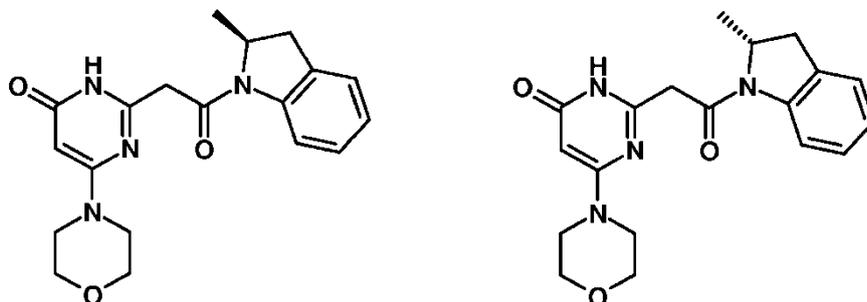
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,29;

[M+H]⁺: m/z 240; [M-H]⁻: m/z 238

Etapa (4'b)e:

Preparación de la 2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona y de la 2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona



La 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1e (etapa 4e) a partir de 500 mg de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de sodio y de 510 mg de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol. Se obtienen 400 mg de 2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz): 1,26 (d, J=6,1 Hz, 3 H); 2,65 a 2,72 (m, 1 H); 3,18 a 3,44 (m parcialmente oculto, 5 H); 3,54 a 3,63 (m, 4 H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,71 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,69 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H]⁺: m/z 355; [M-H]⁻: m/z 353

Punto de fusión (Kofler): 172°C

Los enantiómeros se separan por cromatografía quiral sobre columna: columna quiral Chiralpak T304 20 µm (1080 g, 20 µm, 8/35 cm), eluyente: Acetonitrilo/Isopropanol: 90/10; caudal:185 ml /min. Después de la purificación, se obtiene como primer enantiómero, 160 mg de (R)-2-{2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona, en forma de un sólido amorfo rosa cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400MHz): para este lote, las señales son anchas con: 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,44 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,69 (d, J=15,2 Hz, 1 H); 3,42 (m, 4 H); 3,60 (m, 4H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,67 (m extendido, 1 H)

5

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

10 [M+H]⁺: m/z 355; [M-H]⁻: m/z 353;

Poder de rotación: $\alpha_D = +65,0^\circ \pm 1,3$ (c=1,736 mg en 0,5 ml de metanol)

15 Después el segundo enantiómero, es decir: 143 mg de (S)-2-[2-[(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona en forma de un sólido amorfo blanco cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1 H (400MHz): para este lote, las señales son anchas con: 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H); 2,45 (m parcialmente oculto, 1 H); 2,69 (m, 1 H); 3,41 (m, 4 H); 3,61 (m, 4 H); 3,72 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 3,92 (d, J=15,7 Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 5,20 (s, 1 H); 7,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,28 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 11,64 (m extendido, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

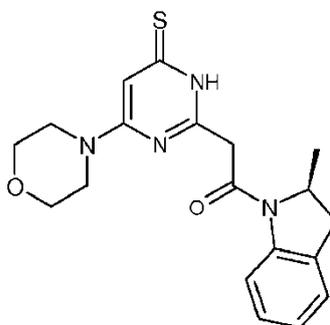
25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,70;

[M+H]⁺: m/z 355; [M-H]⁻: m/z 353;

Poder de rotación: $\alpha_D = -72,8^\circ \pm 1,2$ (c=2,338 mg en 0,5 ml de metanol)

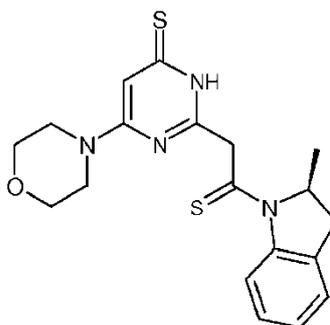
30 Etapa (4'c)e:

Ejemplo 1e: 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona



35 Y

Ejemplo 2e: Síntesis de 2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tiona



40

El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1 e (Etapa 2e) a partir de 354 mg de 2-[2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona obtenido en el ejemplo 1e (Etapa (4'b)e) y de 0,8 g de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson).

Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 99/01 después 98/02), se obtienen 135 mg de 2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tiona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

5 Espectro RMN 1 H (400 MHz) para este lote se observa un desdoblamiento de confórmers 2/3 - 1/3 con: 1,25 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H); 1,29 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H); 2,65 (d, $J=16,3$ Hz, 0,65H); 2,73 (d, $J=16,3$ Hz, 0,35 H); 3,34 a 3,42 (m, 1 H); 3,45 a 3,66 (m, 8 H); 4,15 a 4,55 (m, 2 H); 5,18 (m, 0,35 H); 5,50 (m, 0,65 H); 6,33 (s, 0,65 H); 6,36 (s, 0,35 H); 7,15 a 7,45 (m, 3 H); 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 0,65 H); 9,14 (d, $J=8,0$ Hz, 0,35 H); 12,68 (s, 0,65 H); 12,79 (s, 0,35 H)

10 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,85;

[M+H]⁺: m/z 387; [M-H]⁻: m/z 385

15 y 134 mg de 1-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

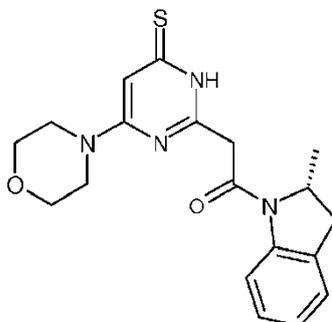
20 Espectro RMN 1H (400 MHz) para este lote todas las señales son anchas con: 1,26 (m, 3 H); 2,69 (d, $J=15,2$ Hz, 1 H); 3,38 (dd, $J=9,4$ y $15,2$ Hz, 1 H); 3,50 a 3,66 (m, 8 H); 3,87 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H); 4,06 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 6,37 (s, 1 H); 7,05 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 7,95 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 12,79 (m extendido, 1 H)

25 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75;

[M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

30 **Ejemplo 3e: Síntesis de 1-((R)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona**



35 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 1e (Etapa 4e) a partir de 200 mg de (4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio obtenido en el ejemplo 1e (Etapa 2e) y de 106 mg de (R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendelev Comm. 2002, 12(1), 27-28). Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/diclorometano de etilo 98/02), se obtienen 71 mg de 1-((R)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

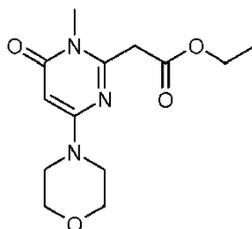
40 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,27 (d ancho, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,69 (d, $J=16,3$ Hz, 1 H); 3,33 a 3,42 (m parcialmente oculto, 1 H); 3,53 a 3,65 (m, 8 H); 3,87 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 4,06 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H); 4,70 (m, 1 H); 6,37 (s, 1 H); 7,05 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,95 (d ancho, $J=7,8$ Hz, 1 H); 12,79 (m extendido, 1 H)

45 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,75;

50 [M+H]⁺: m/z 371; [M-H]⁻: m/z 369

55 **Ejemplo 4e: Síntesis de 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona**

Etapa 1e:**Éster etílico del ácido (1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético**

5

A una solución de 5 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo (preparado en la etapa 1e del ejemplo 1e) en 100 ml de acetonitrilo, se añaden 7,9 mg de carbonato de cesio y 1,5 ml de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se filtra sobre vidrio sinterizado después se aclara con acetonitrilo y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol (98,5/1,5 V/V). Se obtienen 2 g de un sólido que se purifica de nuevo sobre columna de sílice, eluyendo con una mezcla de éter isopropílico y de metanol (96/4 V/V) para dar 1,2 g de [1-metil-4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

15

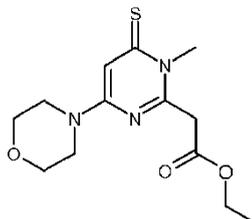
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,53;

20

[M+H]⁺: m/z 282; [M-H]⁻: m/z 280;**Etapa 2e:****Éster etílico del ácido (1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético**

25



En un matraz, se calienta la mezcla de 1,2 g de éster etílico del ácido (1-metil-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acético con 2,6 g de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) en 100 ml de tolueno a 100°C durante 2 horas.

30

Después del enfriamiento, se filtra el sólido formado. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 99/01) para dar 1,1 g de éster etílico del ácido (1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético cuyas características son las siguientes:

35

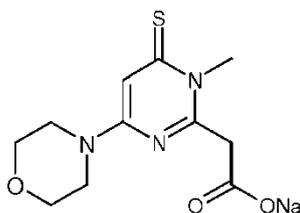
Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88;

40

[M+H]⁺: m/z 298; [M-H]⁻: m/z 296**Etapa 3e:****(1-Metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio**

45



A una solución de 255 mg de éster etílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acético en 2 ml de THF se añade 0,85 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P₂O₅ para dar 0,32 g de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Espectrometría de masa: método A

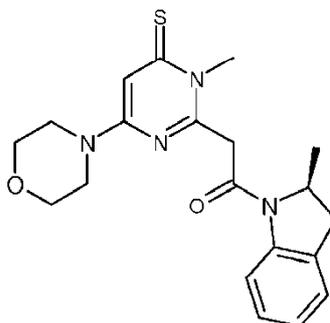
Tiempo de retención Tr (min) = 0,58;

[M+H]⁺: m/z 270; [M-H]⁻: m/z 268

Etapas 4e:

Ejemplo 4e

Síntesis de 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona



A una solución de 250 mg de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 6 ml de DMF y 6 ml de piridina se añaden 512 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 126 mg de (S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 100 ml de diclorometano y 40 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: éter isopropílico/metanol: 80/20 en volúmenes) para dar 75 mg de 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

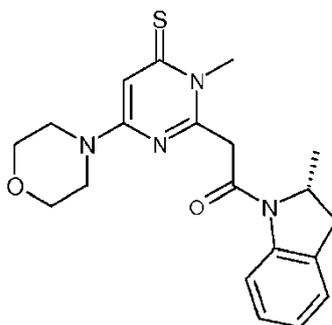
Espectro RMN 1H (400 MHz): Espectro a 80°C: 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,70 (d, J=16,2 Hz, 1 H); 3,41 (dd, J=8,9 y 16,2 Hz, 1 H); 3,48 a 3,68 (m, 8 H); 3,87 (s, 3 H); 4,19 (d, J=16,8 Hz, 1 H); 4,43 (d, J=16,8 Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 6,68 (s, 1 H); 7,06 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,19 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 7,90 (m extendido, 1 H)

Espectro de masa (método A):

Tiempo de retención Tr (min) = 1,14;

[M+H]⁺: m/z 385; [M-H]⁻: m/z 383

Ejemplo 5e: 1-((R)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona



5 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 4e (Etapa 4e) a partir de 250 mg de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acetato de sodio en 6 ml de DMF y 6 ml de piridina, se añaden 512 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 126 mg de (R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).

10 Después de la purificación por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: éter isopropílico/metanol: 80/20 en volúmenes), se obtienen 23 mg de 1-((R)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido marrón rojo cuyas características son las siguientes:

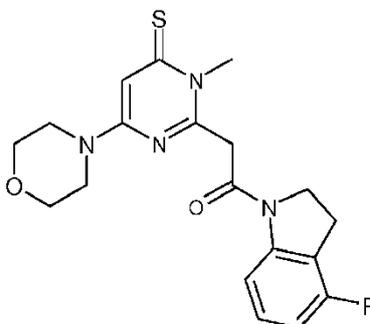
15 Espectro RMN 1 H (400 MHz): Espectro a 30°C: 1,28 (d, J=6,4 Hz, 3 H); 2,70 (d, J=16,1 Hz, 1 H); 3,40 (dd, J=8,9 y 16,1 Hz, 1 H); 3,45 a 3,66 (m, 8 H); 3,83 (s, 3 H); 4,18 (d, J=16,8 Hz, 1 H); 4,46 (d, J=16,8 Hz, 1 H); 4,71 (s, 1 H); 6,69 (s, 1 H); 7,06 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,18 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,29 (d, J=7,7 Hz, 1 H); 7,94 (d, J=7,7 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,16;

20 [M+H]⁺: m/z 385; [M-H]⁻: m/z 383

Ejemplo 6e: 1-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona



25 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 4e (Etapa 4e) a partir de 250 mg de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acetato de sodio en 6 ml de DMF y 6 ml de piridina, se añaden 512 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 141 mg de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol.

30 Después de la purificación, se obtienen 65 mg de 1-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido marrón rojo cuyas características son las siguientes:

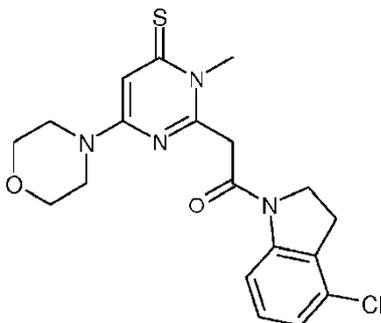
35 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 3,20 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,47 a 3,63 (m, 8 H); 3,81 (s, 3 H); 4,26 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 4,28 (s, 2 H); 6,69 (s, 1 H); 6,88 (t, J=8,3 Hz, 1 H); 7,23 (m, 1 H); 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1 H)

Espectrometría de masa: método A

40 Tiempo de retención Tr (min) = 1,12;

[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

Ejemplo 7e: 1-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona



5 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo 4e (Etapa 4e) a partir de 250 mg de (1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acetato de sodio en 6 ml de DMF y 6 ml de piridina, se añaden 512 mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida clorhidrato y 158 mg de 4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol.

10 Después de la purificación, se obtienen 145 mg de 1-(4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(1-metil-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido marrón rojo cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1 H (400 MHz): 3,19 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 3,46 a 3,66 (m, 8 H); 3,80 (s, 3 H); 4,24 (t, J=8,4 Hz, 2 H); 4,28 (s, 2 H); 6,70 (s, 1 H); 7,11 (d, J=7,8 Hz, 1 H); 7,23 (t, J=7,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J=7,8 Hz, 1 H)

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,24;

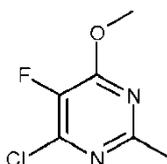
20 [M+H]⁺: m/z 405; [M-H]⁻: m/z 403

Ejemplo 8e: 1-(+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona y

25 **Ejemplo 9e:** 2-[2-(+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tiona

Etapa 1e:

30 **4-Cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-metil-pirimidina**



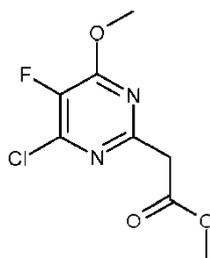
35 A una solución de 9,8 g de 2-metil-4,6-dicloro-5-fluoropirimidina en 80 ml de THF enfriada a 5°C en un baño de hielo, se añaden 3,21 g de metilato de sodio. Se retira el baño de hielo. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se enfría a 5°C en un baño de hielo. Se añaden 20 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra bajo presión reducida para dar 9 g de 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-metil-pirimidina en forma de un aceite incoloro que cristaliza, cuyas características son las siguientes:

40 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,82; [M+H]⁺: m/z 177

45 **Etapa 2e:**

Éster metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético



A una solución de 6,7 g de 4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-2-metil-pirimidina y 4,83 ml de cloroformiato de metilo en 100 ml de THF anhidro enfriada a -60°C en un baño de hielo seco/MeOH, se añaden, gota a gota, 95 ml de LDA 2M (THF).

5 El medio de reacción se agita a -60°C durante una hora.

El baño para enfriar se disminuye para dejar que la temperatura suba a 22°C . El medio de reacción se agita a 22°C durante dos horas.

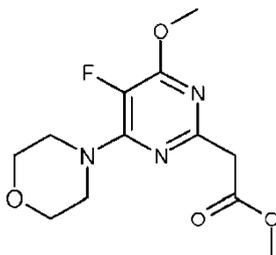
10 Se añaden 20 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre cartucho de sílice: eluyente: DCM para dar 8,36 g de éster metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en forma de un aceite amarillo brillante cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,84; $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 235;

20 **Etapa 3e:**

Éster metílico del ácido (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético



25 Se agita la solución de 8,36 g de éster metílico del ácido (4-cloro-5-fluoro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-acético en 76 ml de morfolina a temperatura ambiente durante una hora y media. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 50 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Después de la decantación,

30 se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida para dar 8,86 g de éster metílico del ácido (5-fluoro-4-metoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

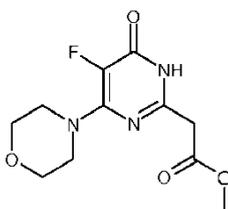
Espectrometría de masa: método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,84; $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 286;

Etapa 4e:

Éster metílico del ácido (5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético

40



En un matraz, a una solución de 386 mg de éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-acético obtenida en el ejemplo 1e (Etapa 3e) en 4,7 ml de acetonitrilo, se añaden 722 mg de KI y de 0,56 ml de trimetilclorosilano. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 24 horas.

5 El medio de reacción se concentra bajo presión reducida.

El residuo obtenido se recoge con agua y acetato de etilo. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98/02) para dar 155 mg de éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

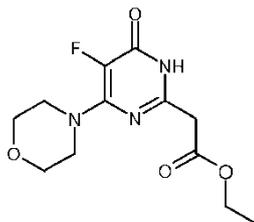
15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,43; [M+H]⁺: m/z 272; [M-H]⁻: m/z 270; pico de base 238

Etapa 4'e:

20 Alternativamente, el compuesto éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acético se puede obtener en una etapa:

Etapa (4'a)e:

25 **Éster etílico del ácido (5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético**



30 En un matraz, 5 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo obtenido en el ejemplo 1e (Etapa 1e) con 50 ml de acetonitrilo, se calientan a 74°C. En esta solución, y a 74°C, se añaden, gota a gota, una solución de 7,67 g de Selectfluor solubilizados en una mezcla de 25 ml de agua y 25 ml de acetonitrilo.

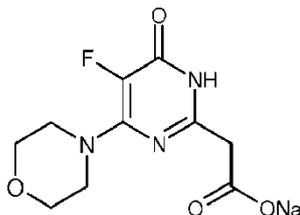
El medio de reacción se calienta a 75°C durante 90 minutos.

35 Después del enfriamiento, se añaden 200 ml de acetato de etilo y después 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: gradiente diclorometano/metanol de 100/0 a 95/05) para dar 0,8 g de éster etílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

40 Espectro RMN 1H (400 MHz, d en ppm, DMSO-d6): 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 3,56 (m, 6 H); 3,63 (m, 4 H); 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 12,32 (m extendido, 1 H)

Etapa 5e:

(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio



50 A una solución de 116 mg de éster metílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)-acético en 1,2 ml de THF, se añaden 0,43 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24

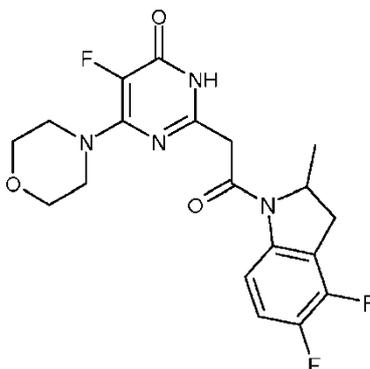
horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P2O5 para dar 110 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio cuyas características son las siguientes:

5 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,32; [M+H]⁺: m/z 258;
[M-H]⁻: m/z 256; pico de base: m/z 212

10 **Etapa 6e:**

2-[2-(+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



15 A una solución de 1,3 g de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 40 ml de DMF y 40 ml de piridina, se añaden 1,46 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 1 g de (-)-2-metil-4,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo de referencia 1e).

20 El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. Después de la purificación sobre columna de sílice: eluyente diclorometano/metanol 98/02, se obtienen 814 mg de 2-[2-(+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

30 Espectro RMN 1 H (400 MHz): 1,29 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H); 2,82 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H); 3,40 (dd, $J=8,6$ y 16,6 Hz, 1 H); 3,53 a 3,64 (m, 8 H); 3,73 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 3,92 (d, $J=16,1$ Hz, 1 H); 4,79 (m, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 7,74 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H); 12,31 (m extendido, 1 H)

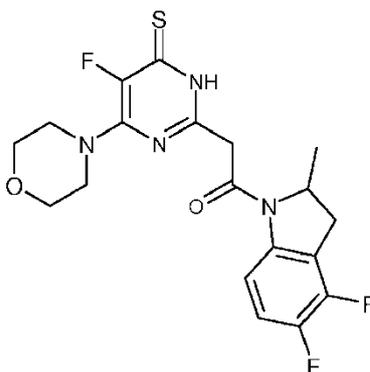
Espectrometría de masa: método A

35 Tiempo de retención Tr (min) = 0,81; [M+H]⁺: m/z 409; [M-H]⁻: m/z 407

Poder de rotación: $\alpha_D = +76,3 \pm 1,3$. C=2,144mg/0,5 ml DMSO

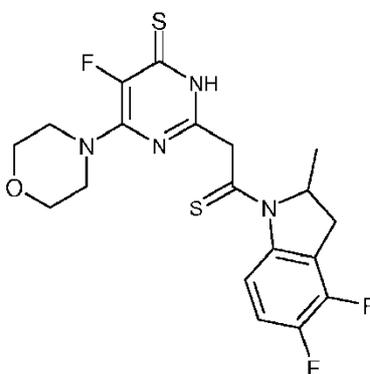
Etapa 7e:

40 **Ejemplo 8e: 1-(+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona**



Y

5 **Ejemplo 9e:** 2-[2-((+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tiona



10 En un matraz, se calienta la mezcla de 300 mg de 2-[2-((+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona obtenida en la etapa anterior con 445 mg de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) en 8 ml de tolueno a 60°C durante 18 horas.

15 Después del enfriamiento se filtra el sólido formado. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/MeOH/NH₄OH 28% 98,33/1,5/0,17) para dar 17 mg de 1-((+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

20 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,30 (d, *J*=6,1 Hz, 3 H); 2,82 (d, *J*=16,4 Hz, 1 H); 3,41 (dd, *J*=8,4 y 16,0 Hz, 1 H); 3,67 (m, 8 H); 3,86 (m, 1 H); 4,05 (d, *J*=15,9 Hz, 1 H); 4,78 (m, 1 H); 7,22 (m, 1 H); 7,73 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H); 13,24 (s ancho, 1 H)

Tiempo de retención Tr (min) = 0,87;

25 [M+H]⁺: m/z 425; [M-H]⁻: m/z 423

y 23 mg de 2-[2-((+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-5-fluoro-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tiona en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes:

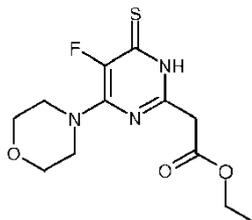
30 Espectro RMN 1 H (400MHz): 1,29 (d, *J*=6,4 Hz, 1,5 H); 1,33 (d, *J*=6,6 Hz, 1,5 H); 2,83 (m, 1 H); 3,39 (m, 1 H); 3,61 (m, 8 H); 4,11 a 4,58 (m, 2 H); 5,25 (m, 0,5 H); 5,55 (m, 0,5 H); 7,33 (m, 1,5H); 8,96 (m, 0,5 H); 13,16 (s ancho, 0,5 H); 13,27 (s ancho, 0,5 H)

Tiempo de retención Tr (min) = 0,96;

35 [M+H]⁺: m/z 441; [M-H]⁻: m/z 439

Ejemplo 10e: Síntesis de 2-(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-1-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona

40 **Etapas 1e:**

Éster etílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético

5 En un matraz, se calienta la mezcla de 0,53 g de [4-(morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il]acetato de etilo obtenida en los Ejemplos 8e y 9e (Etapa 4e) con 1,12 g de 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) en 20 ml de tolueno a 60°C, durante 2 horas, después a reflujo durante 30 minutos.

10 Después del enfriamiento, se filtra el sólido formado. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo 85/15) para dar 0,175 g de éster etílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético cuyas características son las siguientes:

15 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

[M+H]⁺: m/z 302; [M-H]⁻: m/z 300

20 y 0,33 g de éster etílico del ácido (4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

25 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,74;

[M+H]⁺: m/z 284; [M-H]⁻: m/z 282; pico de base: m/z 236

30 **Etapa 2e:**

(5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio

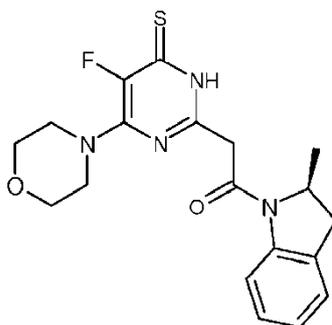


35 A una solución de 255 mg de éster etílico del ácido (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acético en 2 ml de THF, se añaden 0,85 ml de sosa 2N. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El medio de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa al vacío en presencia de P₂O₅ para dar 0,32 g de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 3e:

Ejemplo 10e

45 **Síntesis de 2-(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-1-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona**



5 A una solución de 159 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 3,7 ml de DMF y 3,7 ml de piridina, se añaden 324 mg de N-[3-(dimetilamino)propil]- N'-etilcarbodiimida clorhidrato y 79 mg de (S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).

El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

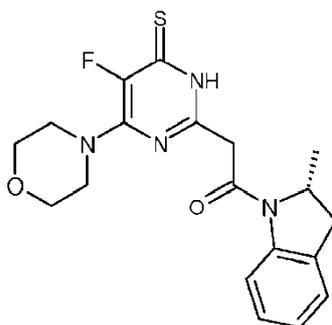
10 Se añaden 50 ml de diclorometano y 20 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: gradiente diclorometano/metanol/amoniaco 28% de 98,33/1,5/0,17 a 95/4,5/0,5 en volúmenes) para dar 17 mg de 2-(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-1-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,27 (d ancho, $J=6,3$ Hz, 3 H); 2,69 (d, $J=16,9$ Hz, 1 H); 3,38 (dd, $J=8,8$ y 16,9 Hz, 1 H); 3,62 a 3,75 (m, 8 H); 3,88 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,06 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,68 (m, 1 H); 7,05 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 13,26 (s ancho, 1 H)
Espectro de Masse (método A):

20 Tiempo de retención Tr (min) = 1,05;

[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

25 **Ejemplo 11e: Síntesis de 2-(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-1-((R)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona**



30 A una solución de 159 mg de (5-fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-acetato de sodio en 3,7 ml de DMF y 3,7 ml de piridina, se añaden 324 mg de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 79 mg de (R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol (que se puede preparar según Krasnov, V.P. *et al.* (Mendeleev Commun. 2002, 12(1), 27-28).

35 El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se añaden 50 ml de diclorometano y 20 ml de agua. Después de la decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: gradiente diclorometano/metanol/amoniaco 28% de 98,33/1,5/0,17 a 95/4,5/0,5 en volúmenes) para dar 45 mg de 2-(5-Fluoro-4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-1-((R)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

40

Espectro RMN 1H (400 MHz): 1,27 (d ancho, $J=6,3$ Hz, 3 H); 2,69 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 3,38 (dd, $J=8,9$ y $15,9$ Hz, 1 H); 3,60 a 3,74 (m, 8 H); 3,88 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,06 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 4,68 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H); 7,05 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,29 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 7,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H); 13,26 (s ancho, 1 H)
 Espectro de Masse (método A):

5 Tiempo de retención Tr (min) = 1,05;

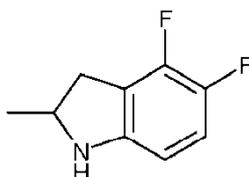
[M+H]⁺: m/z 389; [M-H]⁻: m/z 387

10 Ejemplos de referencia para la preparación de los compuestos de la fórmula (Ie)

Ejemplo de referencia 1e: 4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol

Etapa 1e:

15 4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol



20 A una solución de 4,5 g de 4,5-difluoro-2-metil-indol en 180 ml de ácido acético enfriada a 15°C, se añaden en 3 veces 5,07 g de cianoborohidruro de sodio. El medio de reacción se agita a 15°C durante 30 minutos después 4 horas a temperatura ambiente.

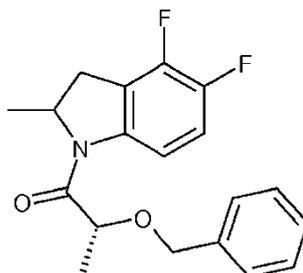
25 El medio de reacción se enfría de nuevo a 5°C. Se añade agua helada. Se añade el amoníaco al 30% hasta pH = 9. Se extrae 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y después se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 para dar 4,4 g de 4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

30 Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,60; [M+H]⁺: m/z 170

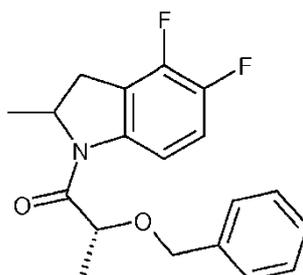
Etapa 2e:

35 (R)-1-(4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A



40 y

(R)-1-(4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B



5 Los productos se preparan siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1e (Etapa 2e) a partir de 4,4 g de (4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol y de 5,62 g de ácido o-bencil-D-láctico. Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10 después 80/20, se obtienen 4,2 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A en forma de un aceite amarillo cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

10 Tiempo de retención Tr (min) = 1,11; [M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

Poder de rotación: $\alpha_D = +41,6 \pm 0,9$. C= 2,266mg/0,5 ml DMSO

15 Y 4,1 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

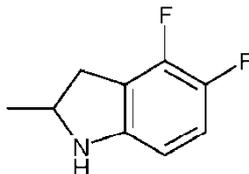
Espectrometría de masa: método A

20 Tiempo de retención Tr (min) = 1,10; [M+H]⁺: m/z 332; pico de base: m/z 260

Poder de rotación: $\alpha_D = +120,1 \pm 1,8$. C= 2,252mg/0,5 ml DMSO

Etapa 3e:

25 **(+)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**



30 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1e (Etapa 3e) a partir de 4,2 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero A y de 40 ml de ácido clorhídrico al 37%.

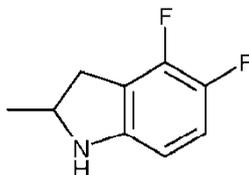
35 Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 90/10°, se obtiene 1,6 g de (+)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,58; [M+H]⁺: m/z 170;

Etapa 3e:

40 **(-)-4,5-Difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol**



45 El producto se prepara siguiendo el modo de realización descrito en el ejemplo de referencia 1e (Etapa 3e) a partir de 4,1 g de (R)-1-(4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-fenoxi-propan-1-ona: diaestereoisómero B y de 41 ml de ácido clorhídrico al 37%.

50 Después de la purificación sobre columna de sílice, eluyente: Heptano/acetato de etilo 90/10, se obtiene 1,5 g de (-)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de masa: método A

55 Tiempo de retención Tr (min) = 0,60; [M+H]⁺: m/z 170;

Ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos según la invención:**Ejemplo a:**

5

Se han preparado unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

| | |
|---|-------|
| Producto del ejemplo 1a | 0,2 g |
| Excipiente para un comprimido terminado a | 1 g |

10

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo b:

Se han preparado unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

15

| | |
|---|-------|
| Producto del ejemplo 10b | 0,2 g |
| Excipiente para un comprimido terminado a | 1 g |

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo c:

20

Se han preparado unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

| | |
|---|-------|
| Producto del ejemplo 1c | 0,2 g |
| Excipiente para un comprimido terminado a | 1 g |

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

25

Ejemplo d:

Se han preparado unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

| | |
|---|-------|
| Producto del ejemplo 1d | 0,2 g |
| Excipiente para un comprimido terminado a | 1 g |

30

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo e:

Se han preparado unos comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

35

| | |
|---|-------|
| Producto del ejemplo 1e | 0,2 g |
| Excipiente para un comprimido terminado a | 1 g |

(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

40

Los ejemplos citados se toman a título de ejemplo de preparación farmacéutica, pudiendo esta preparación ser realizada, si se desea, con otros productos en ejemplos en la presente solicitud.

Datos experimentales:

45

Parte farmacológica:**Protocolos experimentales****Procedimientos experimentales *in vitro***

50

La actividad inhibitoria de las moléculas sobre la fosforilación de AKT se mide mediante la técnica MSD Multi-spot Biomarker, detección de Meso Scale Discovery también descrita a continuación.

Estudio de la expresión de pAKT en las células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida mediante la técnica MSD Multi-spot Biomarker Détection de Meso Scale Discovery (Test A):

55

- Este ensayo se basa en la medición de la expresión de la proteína AKT fosforilada sobre la serina 473 (P-AKT-S473), en la línea de carcinoma de próstata humana PC3, mediante la técnica basada en un ensayo inmunológico sándwich utilizando el kit MSD Multi-spot Biomarker Detección de Meso Scale Discovery: kits phospho-Akt (Ser473) whole cell lysate (#K151CAD) o phospho-Akt (Ser473)/Total Akt whole cell lysate (#K151OOD). El anticuerpo primario específico de P-AKT-S473 (Kit #K151CAD) se reviste sobre un electrodo en cada pocillo de las placas de 96 pocillos del kit MSD: después de la adición de un lisado de proteínas en cada pocillo, la revelación de la señal se realiza mediante la adición de un anticuerpo secundario de detección marcado con un compuesto electroluminiscente. El procedimiento seguido es el descrito en el kit.
- El día 1, las células PC3 son inoculadas en placas de 96 pocillos (TPP, #92096) a la concentración de 35000 células/pocillo en 200 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene un 10% de suero fetal de ternera (SVF Gibco, #10500-056) y un 1% Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), e incubadas a 37°C, un 5% CO₂, durante una noche.
- El día 2, las células son incubadas en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2h a 37°C en presencia de 5% CO₂. Las moléculas diluidas en dimetilsulfóxido (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una solución madre concentrada 20 veces, siendo el porcentaje final de DMSO del 0,1%. Las moléculas son ensayadas o bien a una sola concentración inferior o igual a 10µM, o bien a concentraciones crecientes en un intervalo que puede extenderse de menos de 1 nM a 10µM.
- Después de esta incubación, las células son lisadas para la preparación de las proteínas. Para ello, después de la aspiración del medio de cultivo, se añaden 50µl de tampón de lisis Tris Lysis Buffer completo del kit MSD que contiene las soluciones de inhibidores de proteasas y fosfatasa en los pocillos y se lisan las células durante 1 h a 4°C bajo agitación. En esta etapa, las placas que contienen los lisados pueden ser congeladas a -20°C o a -80°C.
- Los pocillos de las placas de 96 pocillos del kit MSD se saturan durante 1h a temperatura ambiente con la solución bloqueante del kit MSD. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de solución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Los lisados preparados anteriormente se transfieren en las placas Multi-spot 96 pocillos del kit MSD y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, bajo agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de solución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden 25µl de la solución MSD sulfo-tag detección antibody en los pocillos y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, bajo agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de solución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden 150µl de tampón de revelación Read Buffer del kit MSD en los pocillos y las placas son leídas inmediatamente sobre el instrumento S12400 de Meso Scale Discovery.
- El aparato mide una señal para cada pocillo. Unos pocillos sin células y que contienen el tampón de lisis sirven para determinar el ruido de fondo que será sustraído a todas las mediciones (min). Los pocillos que contienen unas células en ausencia del producto y en presencia del 0,1% de DMSO se consideran como el 100% de la señal (max). El cálculo del porcentaje de inhibición se lleva a cabo para cada concentración del producto ensayado según la fórmula siguiente: $(1 - ((\text{ensayo} - \text{min}) / (\text{max} - \text{min}))) \times 100$.
- La actividad del producto se traduce en CI_{50} , obtenida a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representa la dosis que da el 50% de inhibición específica (CI_{50} absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI_{50s} .
- Los resultados obtenidos para los productos en ejemplos en la parte experimental se dan en las tablas de resultados farmacológicos a continuación:

Tablas de resultados farmacológicos:

Ejemplos relativos a los compuestos de la fórmula (Ia):

| Ejemplo | Ensayo A IC_{50} (nM) |
|-------------|----------------------------|
| Ejemplo 1a | 22 |
| Ejemplo 2a | 938 |
| Ejemplo 3a | 158 |
| Ejemplo 4a | 503 |
| Ejemplo 5a | 15 |
| Ejemplo 6a | 10 |
| Ejemplo 7a | 3 |
| Ejemplo 8a | 107 |
| Ejemplo 9a | 120 |
| Ejemplo 10a | 116 |
| Ejemplo 11a | 24 |
| Ejemplo 12a | 16 |

| | |
|--------------|-------------|
| Ejemplo 13a | 162 |
| Ejemplo 14a | 55 |
| Ejemplo 15a | 65 |
| Ejemplo 16a | 483 |
| Ejemplo 17a | 45 |
| Ejemplo 18a | 38 |
| Ejemplo 19a | 19 |
| Ejemplo 20a | 2 |
| Ejemplo 21 a | 15 |
| Ejemplo 22a | 98 |
| Ejemplo 23a | 203 |
| Ejemplo 24a | 310 |
| Ejemplo 25a | 98 |
| Ejemplo 26a | 211 |
| Ejemplo 27a | 270 |
| Ejemplo 28a | 476 |
| Ejemplo 29a | 20 |
| Ejemplo 30a | 16 |
| Ejemplo 31 a | 15 |
| Ejemplo 32a | 40 |
| Ejemplo 33a | 77 |
| Ejemplo 34a | 2 |
| Ejemplo 35a | 140 |
| Ejemplo 36a | 55 |
| Ejemplo 37a | 56 |
| Ejemplo 38a | 1138 |
| Ejemplo 39a | 568 |

Ejemplos relativos a los compuestos de la fórmula (Ib):

| Ejemplo | Ensayo A IC50 (nM) |
|-------------|-----------------------|
| Ejemplo 1b | 26 |
| Ejemplo 2b | 6 |
| Ejemplo 3b | 271 |
| Ejemplo 4b | 118 |
| Ejemplo 5b | 127 |
| Ejemplo 6b | 58 |
| Ejemplo 7b | 21 |
| Ejemplo 8b | 18 |
| Ejemplo 9b | 156 |
| Ejemplo 10b | 8 |
| Ejemplo 11b | 12 |
| Ejemplo 12b | 370 |
| Ejemplo 13b | 3000 |
| Ejemplo 14b | 280 |
| Ejemplo 15b | 105 |
| Ejemplo 16b | 18 |
| Ejemplo 17b | 12 |
| Ejemplo 18b | 91 |
| Ejemplo 19b | 16 |
| Ejemplo 20b | 5 |
| Ejemplo 21b | 27 |
| Ejemplo 22b | 9 |
| Ejemplo 23b | 244 |
| Ejemplo 24b | 2855 |
| Ejemplo 25b | 27 |
| Ejemplo 26b | 240 |
| Ejemplo 27b | 1332 |
| Ejemplo 28b | 12 |
| Ejemplo 29b | 24 |
| Ejemplo 30b | 44 |
| Ejemplo 31b | 156 |

Ejemplos relativos a los compuestos de la fórmula (1c):

| Ejemplo | Ensayo A IC50 (nM) |
|-------------|-----------------------|
| Ejemplo 1c | 5 |
| Ejemplo 2c | 5 |
| Ejemplo 3c | 1 |
| Ejemplo 4-c | 35 |
| Ejemplo 5c | 14 |
| Ejemplo 6c | 24 |
| Ejemplo 7c | 45 |
| Ejemplo 8c | 52 |
| Ejemplo 9c | 115 |
| Ejemplo 10c | 22 |
| Ejemplo 11c | |
| Ejemplo 12c | 57 |
| Ejemplo 13c | 5 |
| Ejemplo 14c | 2 |
| Ejemplo 15c | 28 |
| Ejemplo 16c | 13 |
| Ejemplo 17c | 4 |
| Ejemplo 18c | 1 |
| Ejemplo 19c | 19 |
| Ejemplo 20c | 13 |
| Ejemplo 21c | 17 |
| Ejemplo 22c | 2 |
| Ejemplo 23c | 32 |
| Ejemplo 24c | 114 |
| Ejemplo 25c | 39 |
| Ejemplo 26c | 3 |
| Ejemplo 27c | 4 |
| Ejemplo 28c | 98 |
| Ejemplo 29c | 53 |
| Ejemplo 30c | 73 |
| Ejemplo 31c | 36 |
| Ejemplo 32c | 14 |
| Ejemplo 33c | 55 |
| Ejemplo 34c | 242 |
| Ejemplo 35c | 27 |
| Ejemplo 36c | 9 |
| Ejemplo 37c | 7 |
| Ejemplo 38c | 1 |
| Ejemplo 39c | 4 |
| Ejemplo 40c | 243 |
| Ejemplo 41c | 29 |
| Ejemplo 42c | 380 |
| Ejemplo 43c | 14 |
| Ejemplo 44c | 140 |
| Ejemplo 45c | 260 |
| Ejemplo 46c | 101 |

Ejemplos relativos a los compuestos de la fórmula (1d):

| Ejemplo | Ensayo A IC50 (nM) |
|------------|-----------------------|
| Ejemplo 1d | 26 |
| Ejemplo 2d | 24 |
| Ejemplo 3d | 54 |
| Ejemplo 4d | 63 |
| Ejemplo 5d | 9 |
| Ejemplo 6d | 32 |
| Ejemplo 7d | 102 |

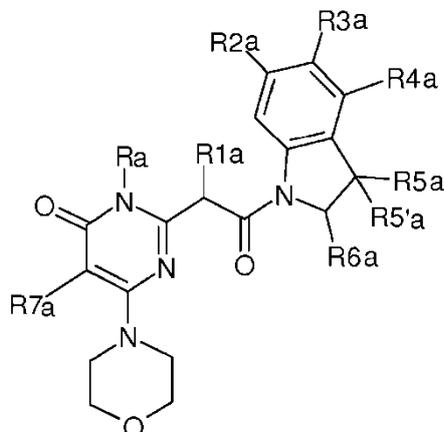
| | |
|-------------|------------|
| Ejemplo 8d | 60 |
| Ejemplo 9d | 44 |
| Ejemplo 10d | 94 |
| Ejemplo 11d | 26 |
| Ejemplo 12d | 66 |
| Ejemplo 13d | 53 |
| Ejemplo 14d | 42 |
| Ejemplo 15d | 37 |
| Ejemplo 16d | 30 |
| Ejemplo 17d | 259 |
| Ejemplo 18d | 272 |
| Ejemplo 19d | 23 |
| Ejemplo 20d | 520 |
| Ejemplo 21d | 155 |
| Ejemplo 22d | 106 |
| Ejemplo 23d | 196 |
| Ejemplo 24d | 205 |
| Ejemplo 25d | 5 |
| Ejemplo 26d | 167 |
| Ejemplo 27 | 435 |
| Ejemplo 28d | 2 |
| Ejemplo 29d | 33 |
| Ejemplo 30d | 8 |
| Ejemplo 31d | 167 |
| Ejemplo 32d | 60 |
| Ejemplo 33d | 111 |
| Ejemplo 34d | 48 |
| Ejemplo 35d | 5 |
| Ejemplo 36d | 5 |
| Ejemplo 37d | 2 |
| Ejemplo 38d | 15 |
| Ejemplo 39d | 51 |
| Ejemplo 40d | 13 |
| Ejemplo 41d | 131 |
| Ejemplo 42d | 24 |

Ejemplos relativos a los compuestos de la fórmula (Ie):

| Ejemplo | Ensayo A IC50 (nM) |
|-------------|-----------------------|
| Ejemplo 1e | 22 |
| Ejemplo 2e | 4 |
| Ejemplo 3e | 8 |
| Ejemplo 4e | 41 |
| Ejemplo 5e | 71 |
| Ejemplo 6e | 31 |
| Ejemplo 7e | 33 |
| Ejemplo 8e | 11 |
| Ejemplo 9e | 1 |
| Ejemplo 10e | 221 |
| Ejemplo 11e | 61 |

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (Ia):



5

en la que:

10

Ra representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

R1 a representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R2a representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

15

R3a representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

20

R4a representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, alquilo o alcoxi, estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno; R5a y R5'a, idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

25

R6a representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo;

30

R7a representa un átomo de halógeno;

estando dichos compuestos de la fórmula (Ia) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de la fórmula (Ia).

35

2. Compuestos de la fórmula (Ia) tales como se definen en la reivindicación 1, que responde a las fórmulas siguientes:

40

- 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5-fluoro-2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

45

- 5-fluoro-2-[2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5-fluoro-2-[2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5-fluoro-2-[2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

50

- 5-fluoro-2-[2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

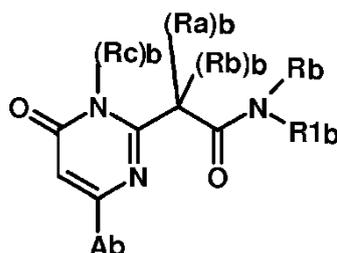
- 5-fluoro-3-metil-2-[2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 5 - 5-fluoro-2-{2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-{2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-{2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 5-fluoro-2-{2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-{2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-{2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 5-fluoro-2-{2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-{2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - 2-{2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 - 2-{2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 40 - 2-{2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 45 - 5-fluoro-2-{2-[(2S)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-fluoro-2-{2-[(2R)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 50 - 5-cloro-2-{2-[(2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5-cloro-2-{2-[(2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-5-fluoro-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 55 - 5-bromo-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 5-Fluoro-2-[2-((+)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 60 - 5-Fluoro-2-[2-((-)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de la fórmula (Ia).

3. Compuestos de la fórmula (Ib):

65



en la que:

- 5 Ab representa un radical morfolina o un radical piridilo definido de la siguiente manera:
- estando el radical morfolina, que puede representar Ab, sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el átomo de deuterio, y los radicales alquilo ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, entendiéndose que dos sustituyentes adyacentes de la morfolina pueden formar juntos un radical cíclico, con los átomos de carbono a los que están unidos;
- 10 estando el radical piridilo, que puede representar Ab, eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical alquilo o alcoxi;
- 15 R1b representa un radical arilo o heteroarilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -N(Rx)b, (Ry)b, -N(Rx)bCO(Ry)b, -CO(Ry)b, -N(Rx)bCO₂(Rz)b, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, O-cicloalquilo, heterocicloalquilo; arilo y heteroarilo;
- 20 estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alcoxi y N(Rv)b(Rw)b;
- 25 estando los radicales arilo y heteroarilo además eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo y alcoxi ellos mismos eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;
- pudiendo los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo además contener un radical oxo,
- 30 Rb representa un átomo de hidrógeno o bien forma con R1b un anillo de 5 o 6 miembros saturado o parcial o totalmente insaturado fusionado a un resto de arilo o heteroarilo y que contiene eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, N, NH y Nalk, siendo este radical bicíclico eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi;
- 35 (Ra)b y (Rb)b, idénticos o diferentes representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;
- (Rc)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;
- 40 siendo N(Rx)b(Ry)b tal que (Rx)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Ry)b representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, N(Rv)b(Rw)b y heterocicloalquilo; o bien (Rx)b y (Ry)b forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;
- 45 siendo N(Rv)b(Rw)b tal que (Rv)b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y (Rw)b representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heterocicloalquilo; o bien (Rv)b y (Rw)b forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un radical cíclico que contiene de 3 a 10 miembros y eventualmente uno o varios otros heteroátomos seleccionados entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;
- 50 estando los radicales cíclicos que pueden formar (Rx)b y (Ry)b o (Rv)b y (Rw)b respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk y N(alk)₂;
- 55

(Rz)^b representa los valores de (Ry)^b con la excepción de hidrógeno;

siendo (Rx)^b, (Ry)^b y (Rz)^b en los radicales -N(Rx)^bCO(Ry)^b, -CO(Ry)^b y N(Rx)^bCO₂(Rz)^b seleccionados entre los significados indicados anteriormente para (Rx)^b, (Ry)^b, y (Rz)^b;

5 siendo todos los radicales alquilo, alcoxi y alquiltio anteriores lineales o ramificados y conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,

10 estando dichos compuestos de la fórmula (Ib) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de la fórmula (Ib).

4. Compuestos de la fórmula (Ib) tales como se definen en la reivindicación 3, que responden a las fórmulas siguientes:

- 15 N-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida
- N-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-((S)-2-metil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida
- 20 2-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- (+)-2-[4-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- (+)-N-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-acetamida
- 25 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- (+)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluorometil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 30 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- (-)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- (+)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 35 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(hexahidro-ciclopenta[1,4]oxazin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 40 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- (±)-2-[4-(2-Etil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- (+)-2-[4-(2-Etil-morfolin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida
- 45 2-[2-(4-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 50 2-(4-Cloro-6-metoxi-pirimidin-2-il)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etanona
- (+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(3,3,5,5-D4-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 55 (+)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- (-)-2-[2-(2-metilo-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-D8-morfolin)-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 60 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-fluoro-piridin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- (-)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona
- 65 (+)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

(±)-2-[2-(4-Fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

(±)-2-[2-(4-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

(+)-2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-(2-metil-morfolin-4-il)-3H-pirimidin-4-ona

(+)-6-(2-Fluorometil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona

(+)-6-(2-Hidroximetil-morfolin-4-il)-2-[2-((S)-2-metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-3H-pirimidin-4-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de la fórmula (Ib).

5. Compuestos que responden a las fórmulas siguientes:

- 2-[2-(4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-[2-(4-fluoro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(3R)-4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(3S)-4-hidroxi-3-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-4,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-5,6-difluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona

- 2-{2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 5 - 2-{2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 2-{2-[(2R)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-bromo-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 2-{2-[(2R)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 2-{2-[(2S)-6-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-{2-[(2S)-4-cloro-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil}-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-{2-[(2S)-2-isopropil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil}-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 30 - 2-[1-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-oxopropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-((R)-2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 35 - 2-[2-((S)-2-etil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos.

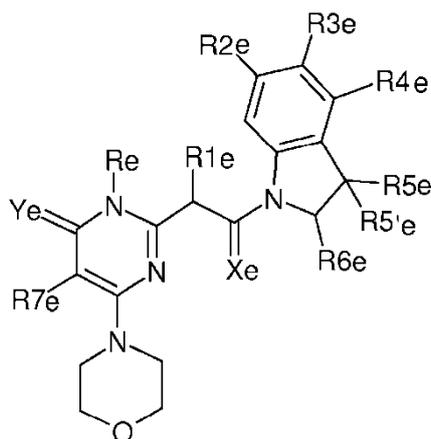
40 6. Compuestos que responden a las fórmulas siguientes:

- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(spiro[ciclopropano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(4-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 45 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 50 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[4-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(1-propilpiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 55 - 2-{2-[4-(difluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[4-(difluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 60 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(1'-metilspiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 65 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[4-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona

- 5 - 2-{2-[4-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-3-ciclopropil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2,3,3a,8b-tetrahidrociclopenta[b]indol-4(1H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-[2-(4-{[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil}-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-2-oxoetil]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 10 - 2-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[4-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 15 - 3-metil-2-(2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-2-oxoetil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indol-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(2',3',5',6'-tetrahidrospiro[indol-3,4'-piran]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 20 - 3-metil-6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-(spiro[indol-3,4'-piperidin]-1(2H)-il)etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[(2R)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 6-(morfolin-4-il)-2-[2-oxo-2-[(2S)-2-fenil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]pirimidin-4(3H)-ona
- 25 - 2-{2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 30 - 2-{2-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 35 - 2-{2-[(2R)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-4-(difluorometoxi)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-3-metil-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 40 - 6-(morfolin-4-il)-2-[2-[4-(morfolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil]pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 45 - 2-{2-[(2S)-2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2R)-2-metil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 2-{2-[(2S)-2-metil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-2-oxoetil}-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona
- 50 - 2-[2-(+)-2-Fluorometil-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidin-4-ona
- 2-[2-(2,3-Dihidro-indol-1-il)-2-oxo-etil]-6-morfolin-4-il-3-fenil-3H-pirimidin-4-ona

55 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos.

7. Compuestos de la fórmula (Ie):



(Ie)

en la que:

5 Xe y Ye, idénticos o diferentes, son tales que:

Xe representa O o S y Ye representa S,

10 Re representa un átomo de hidrógeno;

R1 e representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo;

R2e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

15 R3e representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R4e representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical hidroxilo, alquilo o alcoxi, estando los radicales alquilo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo, estando los radicales alcoxi eventualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno;

R5e y R5'e, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo;

25 R6e representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo eventualmente sustituido por uno o varios radicales idénticos o diferentes seleccionados entre los átomos de halógeno y el radical hidroxilo;

R7e representa un átomo de hidrógeno;

30 estando dichos compuestos de la fórmula (Ie) en cualquiera de las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diaestereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de la fórmula (Ie).

8. Compuestos de la fórmula (Ie) tales como se definen en la reivindicación 7, que responden a las fórmulas siguientes:

35 - 1-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona

- 1-((R)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-(4-morfolin-4-il-6-tioxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-etanona

40 - 2-[2-((S)-2-Metil-2,3-dihidro-indol-1-il)-2-tioxo-etil]-6-morfolin-4-il-3H-pirimidina-4-tiona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos compuestos de la fórmula (Ie).

45 9. Compuestos tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, para su utilización como medicamentos.

10. Composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo, uno al menos de los compuestos tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 5 11. Compuestos tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangial', desórdenes metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, soriasis, artritis reumatoide, diabetes, degenerescencia muscular y cánceres.
- 10 12. Compuestos tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en el tratamiento de cánceres.
- 15 13. Compuestos tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización según la reivindicación 12 en el tratamiento de cánceres que resisten a agentes citotóxicos.
- 20 14. Compuestos tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13 en la que el cáncer se selecciona entre los tumores primarios y/o las metástasis particularmente los cánceres gástricos, hepáticos, renales, ováricos, de colon, de la próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de vejiga, de mama, el melanoma, los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, los sarcomas, los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, los cánceres de los huesos y de páncreas, las hamartomas.
- 25 15. Compuestos tales como se definen en las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en la quimioterapia de cánceres sola o en asociación.