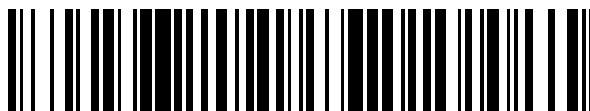


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 369**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/IB2013/061043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14097148**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13826625 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2935278**

54 Título: **Compuestos tricíclicos para inhibir el canal CFTR**

30 Prioridad:

19.12.2012 US 201261739335 P

19.11.2013 US 201361906141 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

AHMED, MAHBUB;

ASHALL-KELLY, ALEXANDER;

GUERITZ, LOUISA;

MCKENNA, JEFFREY;

MCKENNA, JOSEPH;

MUTTON, SIMON;

PARMAR, RAKESH;

SHEPHERD, JON y

WRIGHT, PAUL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 628 369 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

Compuestos tricíclicos para inhibir el canal CFTR

Campo de la invención

5 La invención proporciona compuestos tricíclicos, dichos compuestos para uso en la inhibición del canal CFTR y dichos compuestos para uso en métodos de tratamiento de enfermedades.

Antecedentes de la invención

10 La proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) es un canal de cloruro activado por cAMP que se expresa en células epiteliales en vías respiratorias, intestino, páncreas y testículos de mamíferos (Sheppard et al., *Physiol. Rev.* 79: S23-45 (1999); Gadsby et al., *Nature* 40: 477-83 (2006)). Se sabe que el canal de cloruro de CFTR está asociado con una serie de enfermedades y afecciones, incluyendo fibrosis quística (FC), enfermedad renal poliquística y diarrea secretora.

15 La enfermedad diarreica sigue siendo un área de alta necesidad médica no satisfecha, lo que dio como resultado aproximadamente 2 millones de muertes en 2002, de las cuales más del 95% son niños menores de 5 años. La diarrea secretora infecciosa, resultado de saneamiento y condiciones de vida pobres, es responsable de la mayoría de los episodios agudos y existe una necesidad definida de un tratamiento complementario que se use en combinación con la rehidratación oral y terapias con antibióticos existentes.

20 Los inhibidores de CFTR son discutidos por Thiagarajah y Verkman en *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2012): 92, 3, 287-290. La WO2012/166658 describe compuestos de pirimido-pirrol-oxazina y compuestos de pirimido-pirrolo-quinolaxinodiona que tienen actividad como inhibidores de CFTR.

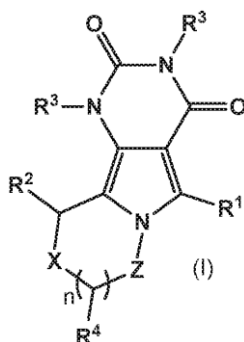
Resumen de la invención

25 Existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de CFTR que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos de la invención deben unirse potentemente a la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística a la vez que muestran poca afinidad por otros receptores y muestran actividad funcional como inhibidores de CFTR. Deben ser bien absorbidos por el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Además, el fármaco candidato ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada.

Los compuestos de la invención son inhibidores de alta afinidad del canal CFTR y, por lo tanto, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente enfermedad renal poliquística y diarrea (incluyendo diarrea secretora infecciosa, diarrea de viajeros, diarrea asociada con VIH y diarrea predominante del síndrome del intestino irritable (SII)).

35 El tratamiento de la enfermedad renal poliquística y la diarrea es un uso contemplado. Todas las formas de enfermedad renal poliquística y diarrea son potencialmente tratables con los compuestos de la presente invención incluyendo diarrea secretora infecciosa, diarrea de viajeros, diarrea asociada con VIH y diarrea predominante por síndrome de intestino irritable (SII).

40 Por lo tanto, la invención proporciona, como Realización 1, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R¹ representa fenilo, cicloalqueno(C₄-C₇) o Het¹, cuyo grupo R¹ puede estar no sustituido o sustituido en uno o dos átomos de carbono por los sustituyentes R^a y puede además estar sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1};

ES 2 628 369 T3

- cada R^a representa independientemente alquilo(C₁-C₄), halo, haloalquilo(C₁-C₄), ciano, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalcoxi(C₁-C₄) alcoxi(C₁-C₄) alquilo, $R^6OC(O)-$, o $R^6OC(O)(C_1-C_4)alquilo-$;
- 5 R^{a1} representa alquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilamino(C₁-C₄)alquilo, -di[(C₁-C₄) alquilo]aminoalquilo(C₁-C₄), arilalquilo(C₁-C₄) o $R^6OC(O) alquilo(C_1-C_4)$;
- R^2 representa alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalqueno (C₄-C₇), fenilo, furanilo, tiazolilo o tienilo, R^2 puede estar no sustituido o sustituido en uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^p ;
- 10 cada R^b representa independientemente alquilo(C₁-C₄), halo, haloalquilo(C₁-C₄), ciano, alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), di[alquilo(C₁-C₄)]amino-, alquilo C₁-C₄-, $(R^6)_2NC(O)alquilo(C_1-C_4)$ o $R^6OC(O)alquilo(C_1-C_4)$;
- X representa S, Z representa CHR^{4a} y n representa 1; o
- X representa CHR^{4b} , Z representa NR^5 y n representa 1 o 2; o
- X representa CHR^{4b} , Z representa CHR^{4a} y n representa 0, 1 o 2; o
- X representa $C(=CH_2)$, CF_2 o $C(CH_3)_2$, Z representa CHR^{4a} y n representa 0 o 1;
- 15 cada R^3 representa independientemente metilo o etilo;
- cuando X representa S, R^4 representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄)
- 20 alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄)-, amino(C₁-C₄)alquilo-, alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]aminoalquilo(C₁-C₄), -fenilo, Het^1 alquilo(C₁-C₄), Het^2 alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) $S(O)_2NH$ alquilo(C₁-C₄), o $R^7C(O)NH$ alquilo(C₁-C₄);
- 25 cuando X representa CHR^{4b} , cada R^4 representa independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₄)-, (C₁-C₄)alquilamino(C₁-C₄)alquilo-, di[(C₁-C₄)alquil]amino(C₁-C₄)alquilo-, amino, (C₁-C₄)alquilamino-, di[(C₁-C₄)alquil]amino-, fenilo, Het^1 alquilo(C₁-C₄)-, Het^2 alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) $S(O)_2NH$ (alquilo C₁-C₄); o $R^7C(O)NH$ alquilo(C₁-C₄);
- R^{4a} representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₄), (C₁-C₄)alquilamino(C₁-C₄)alquilo-, di[alquilo(C₁-C₄)] aminoalquilo(C₁-C₄), Het^1 (C₁-C₄)alquilo-, Het^2 alquilo(C₁-C₄), o $R^6OC(O)-$;
- R^{4b} representa hidrógeno o metilo;
- 30 R^5 representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
- R^6 representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
- R^7 representa alquilo(C₁-C₂), alcoxi(C₁-C₂), alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂) o fenilo;
- Het^1 representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende a) un átomo de oxígeno o azufre y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno; o b) de uno a cuatro átomos de nitrógeno; y
- 35 Het^2 representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que comprende a) 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
- o b) -C(O)- y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O.
- 40 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas de la misma y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 45 En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según la definición de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o sus subfórmulas y uno o más agente terapéuticamente activo.
- En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de modular la actividad de CFTR en un sujeto, en el que el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o subfórmulas del mismo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de enfermedad renal poliquística y diarrea, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o sus subfórmulas.

5 Descripción detallada

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la Realización 1.

10 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de fórmula (I) y fórmula (Ia), sales del compuesto, hidratos o solvatos de los compuestos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio). Los compuestos de la presente invención comprenden además polimorfos de compuestos de fórmula I y fórmula (Ia) y sales de los mismos.

15 A los efectos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y viceversa.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los términos "alquilo C₁₋₄" y "alquilo C₁₋₂" deben interpretarse en consecuencia. Ejemplos representativos de alquilo C₁₋₆ incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo y n-heptilo.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ como se define en la presente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. El grupo haloalquilo C₁₋₆ puede ser monohaloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ o polihaloalquilo C₁₋₆, incluyendo perhaloalquilo C₁₋₆. Un monohaloalquilo C₁₋₆ puede tener un iodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihalo C₁₋₆ alquilo y polihaloalquilo C₁₋₆ pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente, el grupo polihaloalquilo C₁₋₆ contiene hasta 12, 10, 8, 6, 4, 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo C₁₋₆ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo perhaloalquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene todos los átomos de hidrógeno sustituidos con átomos de halógeno.

35 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6-20 átomos de carbono en la porción de anillo. Típicamente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-20 átomos de carbono e incluye uno o más anillos aromáticos fusionados a uno o más anillos hidrocarbonados no aromáticos. Ejemplos no limitativos incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxi C₁₋₆" se refiere a alquilo C₁₋₆-O-, donde alquilo C₁₋₆ se define aquí anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₁ incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "Het²ⁿ" o "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo o sistema anular no aromático saturado o insaturado, que es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende a) 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o b) -C(O)- y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O. El grupo heterocíclico puede unirse mediante un heteroátomo o un átomo de carbono. Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, pirrolidinonilo, oxazolidinonilo y tiomorfolina.

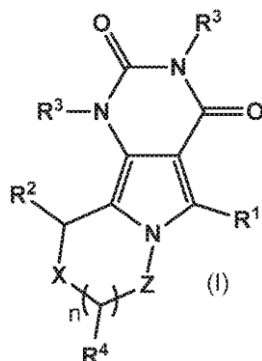
50 El término "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico totalmente saturado o insaturado de 3-7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos hidrocarbonados monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "Het¹ⁿ" o "anillo heteroarílico" se refiere a un sistema de anillos aromáticos, que es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende a) un átomo de oxígeno o azufre y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno; o b) de uno a cuatro átomos de nitrógeno. Los anillos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5- pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5- (1,2,4-triazolilo), y 4- o 5- (1,2,3-triazolilo), tetrazolilo,

pirimidinilo y piridinilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Realización 2. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en el que R¹ representa fenilo, cicloalqueno (C₄-C₇) o Het¹, cuyo grupo R¹ puede estar no sustituido o sustituido en uno o dos átomos de carbono por los sustituyentes R^a y puede además estar sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1};

10 cada R^a representa independientemente alquilo(C₁-C₄), halo, haloalquilo(C₁-C₄), ciano, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), R⁶OC(O)-, o R⁶OC(O)(C₁-C₄) alquilo-;

R^{a1} representa alquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), di[alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄), arilalquilo(C₁-C₄) o R⁶OC(O) alquilo(C₁-C₄);

15 R² representa alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalqueno (C₄-C₇), fenilo, furanilo, tiazolilo o tienilo, con R² puede estar no sustituido o sustituido en uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b;

cada R^b representa independientemente alquilo(C₁-C₄), halo, haloalquilo(C₁-C₄), ciano, alquilamino(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄)-, di[(C₁-C₄)alquil]aminoalquilo(C₁-C₄)-, (R⁶)₂NC(O) alquilo(C₁-C₄) o R⁶OC(O) alquilo(C₁-C₄);

20 X representa S, Z representa CHR^{4a} y n representa 1; o

X representa CHR^{4b}, Z representa NR⁵ y n representa 1; o

X representa CHR^{4b}, Z representa CHR^{4a} y n representa 0 o 1;

cada R³ representa independientemente metilo o etilo;

25 cuando X representa S, R⁴ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄)-, aminoalquilo(C₁-C₄)-, alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-, di[alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄) o fenilo; o

30 cuando X representa CHR^{4b}, R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₄)-, alquilamino(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), - di[alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄)-, amino, alquilamino(C₁-C₄), di[alquilo(C₁-C₄)amino o fenilo;

R^{4a} representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₄), alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), di[alquilo(C₁-C₄)] aminoalquilo(C₁-C₄), Het² alquilo(C₁-C₄) o R⁶OC(O)-;

R^{4b} representa hidrógeno o metilo;

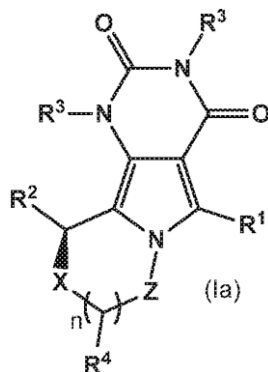
R⁵ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

35 R⁶ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

Het¹ representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende a) un átomo de oxígeno o azufre y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno; o b) de uno a cuatro átomos de nitrógeno; y

Het² representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

- Realización 3. Un compuesto de acuerdo con la Realización 1 o Realización 2, en la que R^1 representa fenilo, ciclohexenilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, pirimidin-2-ilo o piridin-2-ilo y en donde R^1 puede estar no sustituido o sustituido en uno o dos átomos de carbono por los sustituyentes R^a , y pueden además estar sustituidos en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1} .
- 5 Realización 4. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en la que R^1 representa tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo o pirazol-4-ilo, grupo R^1 que puede estar no sustituido o sustituido en uno o dos átomos de carbono por los sustituyentes R^a , y pueden además estar sustituidos en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1} .
- 10 Realización 5. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en la que R^1 representa fenilo, que puede estar no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^a .
- Realización 6. Un compuesto de acuerdo con la Realización 5, en el que los sustituyentes R^a están en las posiciones 3, 2 y 3, posiciones 3 y 4, posiciones 3 y 5 o posiciones 3 y 6.
- 15 Realización 7. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que cada R^a representa independientemente alquilo(C_1-C_4), halo, haloalquilo(C_1-C_4), hidroxialquilo(C_1-C_4), ciano, alcoxi(C_1-C_4), $R^6OC(O)-$ o $R^6OC(O)-$ alquilo(C_1-C_4).
- Realización 8. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización anterior, en la que R^2 representa fenilo, furanilo, tiazolilo o tienilo, R^2 puede estar sin sustituir o sustituido con de uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b .
- 20 Realización 9. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que cada R^b representa independientemente alquilo(C_1-C_2), halo, halo alquilo(C_1-C_2) o ciano.
- Realización 10. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que cada R^b representa independientemente metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, trifluorometilo o ciano.
- Realización 11. Un compuesto según cualquier realización precedente, en el que cada R^3 representa metilo.
- 25 Realización 12. Un compuesto según cualquier realización precedente, en la que R^4 representa hidrógeno, metilo, fenilo o $HOCH_2-$.
- Realización 13. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en la que Z representa $-CHR^{4a}$ y R^{4a} representa hidrógeno o metilo.
- Realización 14. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que:
- 30 X representa S, Z representa CHR^{4a} y n representa 1; o
X representa CHR^{4b} , Z representa CHR^{4a} y n representa 1.
- Realización 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 13, en el que Z representa NR^5 y R^5 representa hidrógeno.
- 35 Realización 16. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en la que R^6 representa hidrógeno, metilo o etilo.
- Realización 17. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que el compuesto es de fórmula (Ia):



- 40 Realización 18. Un compuesto de acuerdo con cualquier realización anterior, en el que el compuesto de fórmula (I) es racémico o tiene la estereoquímica como se muestra en la fórmula (Ia).

Realización 19. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia), que se selecciona de la lista que consiste en:

Ejemplo 1.1

5 1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.4

1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.5

10 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.6

10-(3-Clorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

15 **Ejemplo 1.7**

1,3-Dimetil-5-fenil-10-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.8

20 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.9

1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.10

25 1,3-dimetil-10-(5-metiltiofen-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Ejemplo 1.11

1,3-Dimetil-10-(4-metiltiofen-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

30 **Ejemplo 1.1.1**

10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.1.2

35 1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.1.3

1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.1.4

40 10-(3-Clorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 1.1.5

10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 2.0

7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 3.0

- 5 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3,8-trimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 3.3

1,3,8-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

- 10 **Ejemplo 3.4**

3-(10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo;

Ejemplo 3.7

- 15 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 3.8

10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 3.9

- 20 10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 3.1.1

10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

- 25 **Ejemplo 3.1.2**

10-(5-clorofuran-2-il)-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona;

Ejemplo 4.1

- 30 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dietil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 5

3-Cloro-5-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzonitrilo;

Ejemplo 6.1

- 35 10-(2,3-Difluorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 6.2

1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 6.5

1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

- 40 **Ejemplo 7.1**

5-(3-Fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 7.4

5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 7.5

5 5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 7.6

5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 8.1

10 1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-m-toluil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 8.3

5-(3-Clorofenil)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

15 **Ejemplo 9.0**

3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzotrilo;

Ejemplo 9.2

3-(1,3-Dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-10-il)benzotrilo;

20 1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 10.2

5-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona;

25 **Ejemplo 11**

1,3-dimetil-9-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona ;

Ejemplo 12.0

10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

30 **Ejemplo 12.1**

10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 12.2

35 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzotrilo;

Ejemplo 12.3

3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazin-5-il)benzotrilo

Ejemplo 12.4

40 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 13

3-(10-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzotrilo;

Ejemplo 13.1

10-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 13.2

5 1,3-Dimetil-5,10-bis(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 13.3

10-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 13.4

10 10-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 14

10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

15 **Ejemplo 15**

10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.1

20 10-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.2

10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.3

25 5-(3-Metoxifenil)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.4

10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

30 **Ejemplo 15.5**

10-(2-Clorotiazol-4-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.6

35 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.7

10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.8

40 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.9

10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4,5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.10

10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.11

- 5 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.12

10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

- 10 **Ejemplo 15.13**

10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.14

- 15 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15:15

10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(1-hidroxietil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona;

Ejemplo 15:16

- 20 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona;

Ejemplo 16

9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 16.1

- 25 1,3-Dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 17

10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 17.1

- 30 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 17.2

10-(5-Clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

- 35 **Ejemplo 18**

9,9-Difluoro-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 19

- 40 **8**-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 20

3-(9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo;

Ejemplo 20.1

9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 20.2

5 9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4 (3H,7H)-diona;

Ejemplo 21

9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 21.1

10 9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 21.2

9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 21.3

15 3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzoniitrilo;

Ejemplo 21.4

5-(3-Fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

20 **Ejemplo 21.5**

1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 21.6

9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

25 **Ejemplo 21.7**

5-(3-Fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 21.8

30 3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-5-il)benzoniitrilo;

Ejemplo 21.9

1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 22

35 10-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 23

10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 23.1

40 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzoniitrilo;

Ejemplo 24

7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 25

5 2-(10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)tiazol-4-carboxílico;

Ejemplo 26

N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8)metil)metanosulfonamida;

Ejemplo 26.1

10 N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida;

Ejemplo 26.2

((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo;

15 **Ejemplo 26.3**

N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida;

Ejemplo 26.4

20 N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida;

Ejemplo 27

9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-di-metil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 27.1

25 9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 27.2

7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

30 **Ejemplo 27.3**

3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonnitrilo;

Ejemplo 28

35 8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 29

9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8-metileno-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 30

40 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 30.1

10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 31

3-(11-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzonitrilo;

Ejemplo 32

- 5 11-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona;

Ejemplo 33

1,3-dimetil-11-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona;

- 10 **Ejemplo 34**

11-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Realización 20. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia), que se selecciona de la lista que consiste en:

Ejemplo 13a

(R)-3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo;

Ejemplo 13.2a

- 20 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 13.3a

10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

- 25 **Ejemplo 13.1a**

10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 15

- 30 10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 15.11

10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 17

- 35 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 17.1

10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

- 40 **Ejemplo 23a**

10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4 (1H,3H)-diona;

Ejemplo 23.1a

3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-

a]indolizin-5-il)benzoniitrilo;

Ejemplo 28a

8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Realización 21. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia), que se selecciona de la lista que consiste en:

Ejemplo 13a

10 (R)-3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzoniitrilo;

Ejemplo 13.1a

10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 13.2a

15 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 13.3a

10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

20 **Ejemplo 15**

10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 17

25 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 23a

10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 23.1a

30 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il) benzoniitrilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse en su pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su pareja de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógira) en la que hacen girar luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden dar

lugar así a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-.

5 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los isómeros posibles o como mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse usando tintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

10 Tal como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o una de adición básica de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

20 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

30 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

35 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

40 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona como Realización 22, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 21, en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, butilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenato, trifluoroacetato o xinafoato.

50 Realización 23. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1 a 21, que está en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácidas libres de estos compuestos con una

cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K), o reaccionando las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, es deseable, cuando sea posible, el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pretende que cualquier fórmula dada en la presente invención represente formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos isotópicamente etiquetados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o requisitos de dosis reducidas o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en el presente documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio al 52.5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio al 60%), al menos 4500 (incorporación de deuterio al 67.5%), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio al 97%), al menos 6600 (incorporación de deuterio al 99%), o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio al 99,5%).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptantes para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocrystal conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimación, cofusión o contacto en compuestos en solución de fórmula (I) con el formador de cocrystal en condiciones de cristalización y aislamiento de cocristales formados de este modo. Los formadores de cocrystal adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, retardadores de absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier soporte convencional sea incompatible con

el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de actividad de una enzima o una proteína, o
5 mejorar los síntomas, aliviar las condiciones, retardar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc.

En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar un trastorno o una enfermedad (i) mediada por CFTR o (ii)
10 asociada con actividad CFTR, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de CFTR o (2) reducir o inhibir la actividad de CFTR. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de CFTR; o al menos parcialmente
15 reducir o inhibir la expresión de CFTR.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones, el sujeto es un humano.
20

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno dado, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" para cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.
25
30

Tal como se utiliza en el presente documento, un sujeto está "necesitando" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida a partir de tal tratamiento.
35

Tal como se usa en el presente documento, el término "a", "un", "el" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben ser interpretados para abarcar tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario aquí o claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que de otro modo se contradiga claramente con el contexto. El uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o un lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento se limita a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.
40

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R)-, (S)- o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con enlaces dobles insaturados pueden estar, si es posible, presentes en la forma cis- (Z)- o trans- (E).
45
50

Por consiguiente, tal como se usa en el presente documento, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.
55

Las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente

puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5 Todos los racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por
10 cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

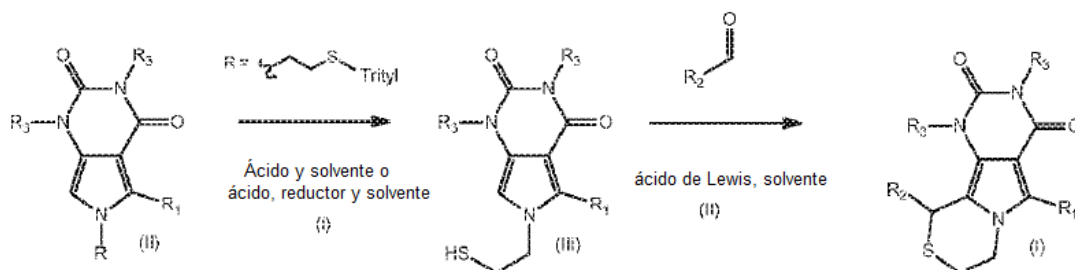
Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de solvente. Tales moléculas de solvente son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.
15 20

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación.

25 Los compuestos de fórmula (I), en la que X es S, Z es CH₂, n es 1, R⁴ es H, y R¹, R² y R³ son como se definen aquí anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1

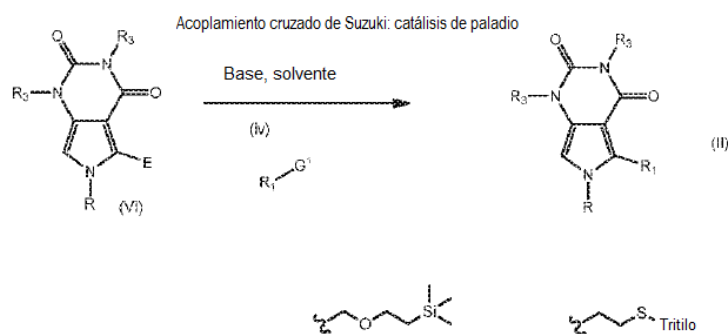
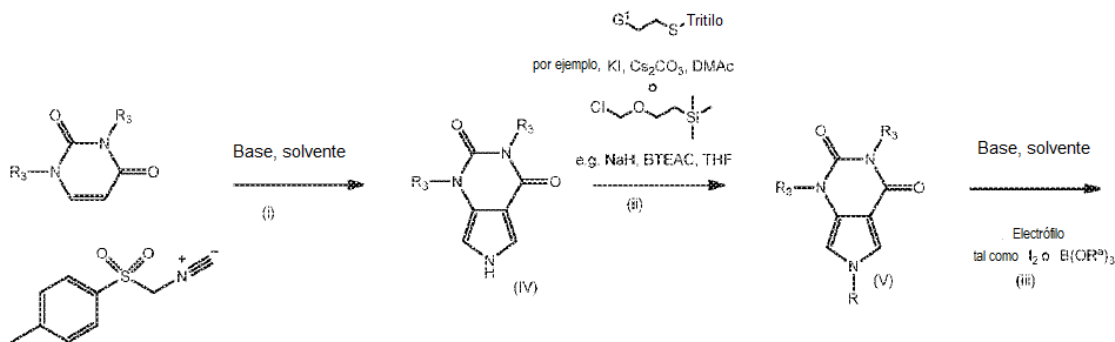


30 Etapa 1(i) Un intermedio de fórmula (III) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (II) por eliminación de la unidad estructural tritilo en presencia de un ácido adecuado, tal como HCl, o ácido y agente reductor, tal como ácido trifluoroacético y trietilsilano.

Etapa 1(ii) Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (III) por reacción con un aldehído adecuado en presencia de un ácido de Lewis, tal como triflato de bismuto.

Los intermedios de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2.

35 Esquema 2



donde R representa o; R^a representa metilo o i-propilo; E representa I y G¹ representa ácido borónico o éster boronato; o E representa B(OH)₂ y G¹ representa Cl, Br, I u OTf

5 Etapa 2(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (IV) por reacción de una pirimidin-2,4(1H,3H)-diona apropiada con 1-(isocianometil)sulfonyl-4-metilbenceno en presencia de un compuesto adecuado tal como hidruro de sodio en DMSO/THF o t-butoxido de potasio en 5-metil-tetrahidrofurano.

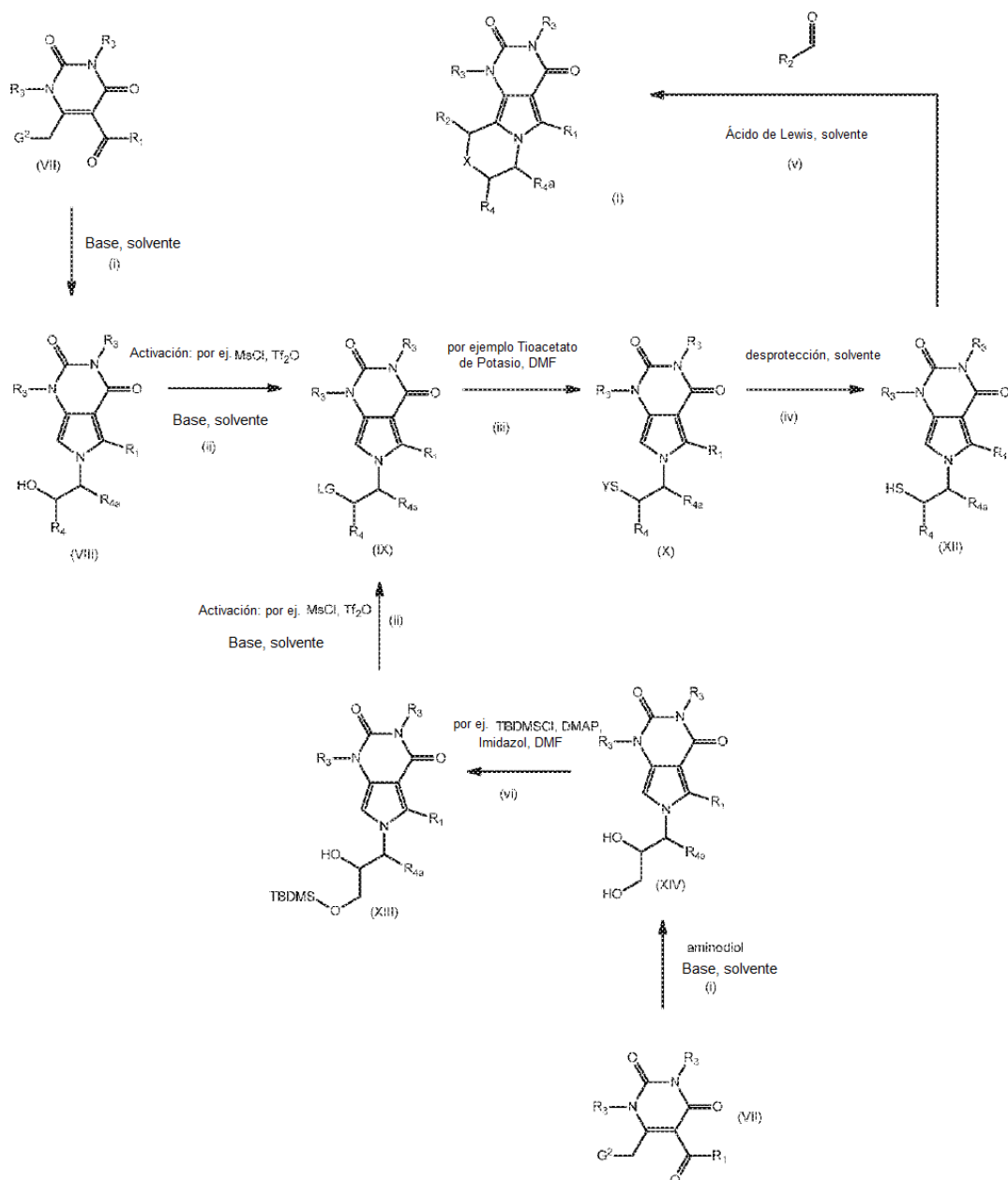
Etapa 2(ii) Un intermedio de fórmula (V) se puede preparar por N-alkuilación de un intermedio de fórmula (IV) con un compuesto R-Cl.

10 Etapa 2(iii) Un compuesto intermedio de fórmula (VI) puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (V) por reacción con un electrófilo adecuado, tal como I₂ o B(OR^a)₃, en presencia de una base adecuada, tal como LDA o BuLi. El experto en la materia reconocerá que las especies litiadas con C5 pueden ser preformadas o formadas in situ en presencia del electrófilo apropiado.

15 Etapa 2(iv) Un intermedio de fórmula (II) puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (VI) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compuesto de fórmula R¹-G¹, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) o dicloruro de 1,1"-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio (Johnson Matthey PD-118).

Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es CR^{4a}, n es 1, y X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3



donde LG representa un grupo saliente adecuado tal como mesilato o triflato; G² representa haluro, preferiblemente bromuro; y Y representa tritilo o acetilo.

5 Etapa 3(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (VIII) por reacción de un intermedio de fórmula (VII) con el aminoalcohol requerido en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina en etanol.

10 Etapa 3(ii) Un intermedio de fórmula (IX), puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (VIII) por reacción con un agente adecuado, tal como cloruro de mesilo, anhídrido mesílico o anhídrido trifílico, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado tal como DMAP. Alternativamente, cuando R⁴ en el compuesto de fórmula (I) es -CH₂OH, se puede preparar un intermedio de fórmula (IX) a partir de un intermedio de fórmula (VII) de acuerdo con el procedimiento descrito en los pasos 3(i), 3(vi) y 3(ii), usando el aminodiol requerido y un grupo protector adecuado para el grupo hidroxilo primario, tal como TBDMS, seguido por la reacción del alcohol secundario como se describe en la Etapa 3(ii).

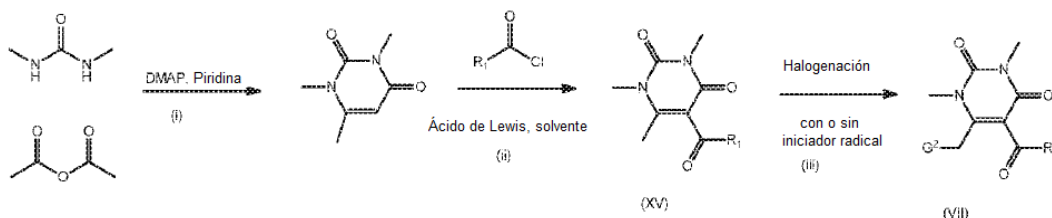
15 Etapa 3(iii) El desplazamiento directo del alcohol secundario activado (IX) para proporcionar un intermedio de fórmula (X) se puede conseguir por reacción con un nucleófilo basado en azufre adecuado, tal como tioacetato potásico o la sal sódica de trifenilmercaptano.

Etapa 3(iv) Cuando Y es acetilo, la desprotección del compuesto intermedio (X) se puede conseguir usando NaBH₄ en etanol. Cuando Y es tritilo, el intermedio (X) puede desprotegerse usando las condiciones descritas en la Etapa 1(i).

5 Etapa 3(v) La ciclización para proporcionar un compuesto de fórmula (I) se puede conseguir por un proceso análogo al descrito en la Etapa 1(ii).

Los compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4.

Esquema 4

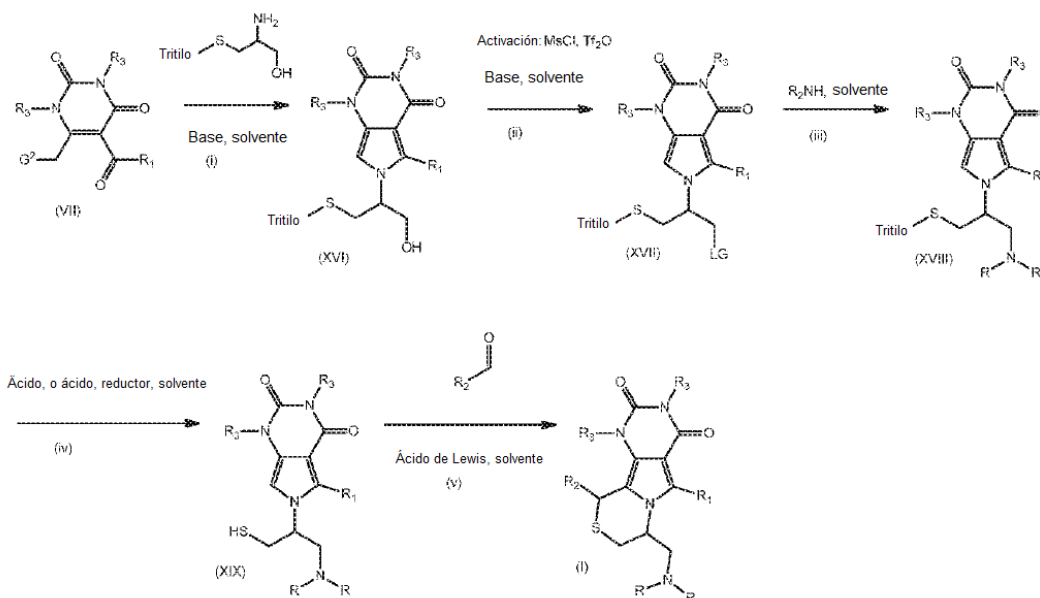


10 Etapas 4(i) e (ii) Los intermedios de fórmula (XV) se pueden preparar en un proceso de dos etapas por reacción de anhidrido acético y dimetil urea, seguido de una acilación de Friedel-Crafts usando el cloruro de acilo requerido en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como cloruro de zinc o triclóruo de aluminio.

15 Etapa 4(iii) Un intermedio de fórmula (VII) se puede preparar por halogenación de un intermedio de fórmula (XV) en presencia o ausencia de un iniciador por radicales. Convenientemente, se puede usar bromo en cloroformo.

Los compuestos de fórmula (I), en la que X es S, Z es CR^{4a}, R^{4a} es amino-CH₂-, alquilamino (C₁-C₄)-CH₂- o di [alquilo(C₁-C₄)] amino-CH₂-, n es 1, R⁴ es H, y R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 5



20

en donde cada R se selecciona independientemente entre H y alquilo(C₁-C₄); y LG representa un grupo saliente adecuado tal como mesilato o triflato.

Etapa 5(i) y (ii) Un intermedio de fórmula (XVII) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (VII) mediante procedimientos análogos a los descritos en la etapa 3(i) seguida por la etapa 3(ii).

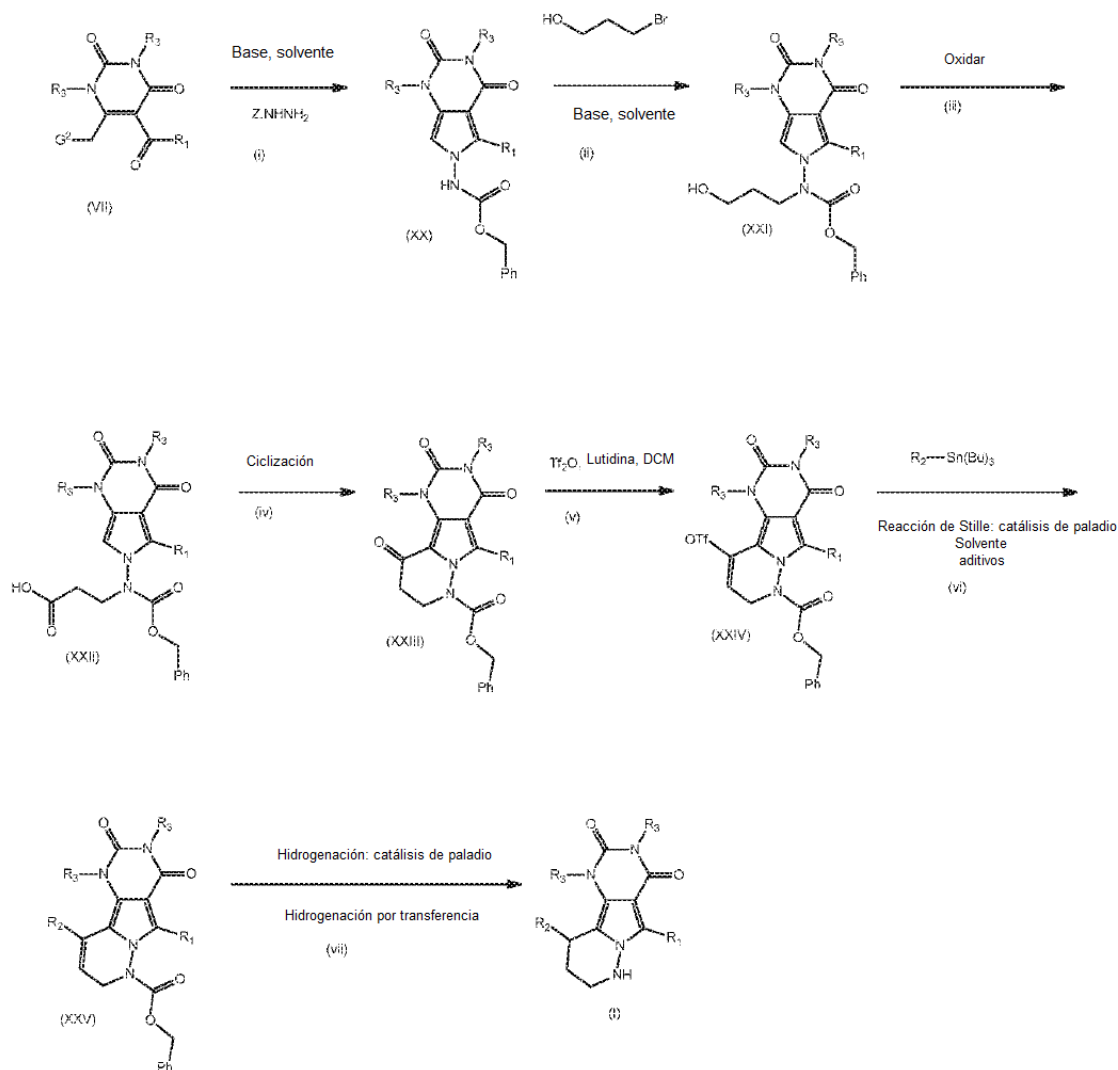
25 Etapa 5(iii) Un intermedio de fórmula (XVII) se puede convertir en la amina secundaria

correspondiente de fórmula (XVIII) por desplazamiento del grupo saliente con un nucleófilo adecuado, R_2NH .

Etapas 5(iv) y (v) Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (XVIII) mediante procedimientos análogos a los descritos en la Etapa 1(i) seguida por la Etapa 1(ii).

- 5 Los compuestos de fórmula (I), en la que X es CH_2 , Z es NH, n es 1, R^4 es H y R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6.

Esquema 6



en el que $ZNH.NH_2$ es carbazato de bencilo.

- 10 Etapa 6(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XX) por reacción de un intermedio de fórmula (VII) con carbazato de bencilo usando condiciones análogas a las descritas en la etapa 3(i)

Etapa 6(ii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXI) por N-alquilación de un intermedio de fórmula (XX) con 3-bromopropan-1-ol en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio.

- 15 Etapa 6(iii) La oxidación del alcohol intermedio de fórmula (XXI) para proporcionar el correspondiente intermedio ácido de fórmula (XXII) se puede lograr adecuadamente usando las condiciones TPAP/NMO

Etapa 6(iv) Un compuesto intermedio de fórmula (XXIII) se puede preparar por ciclización de (XXII), adecuadamente usando ácido polifosfórico (PPA).

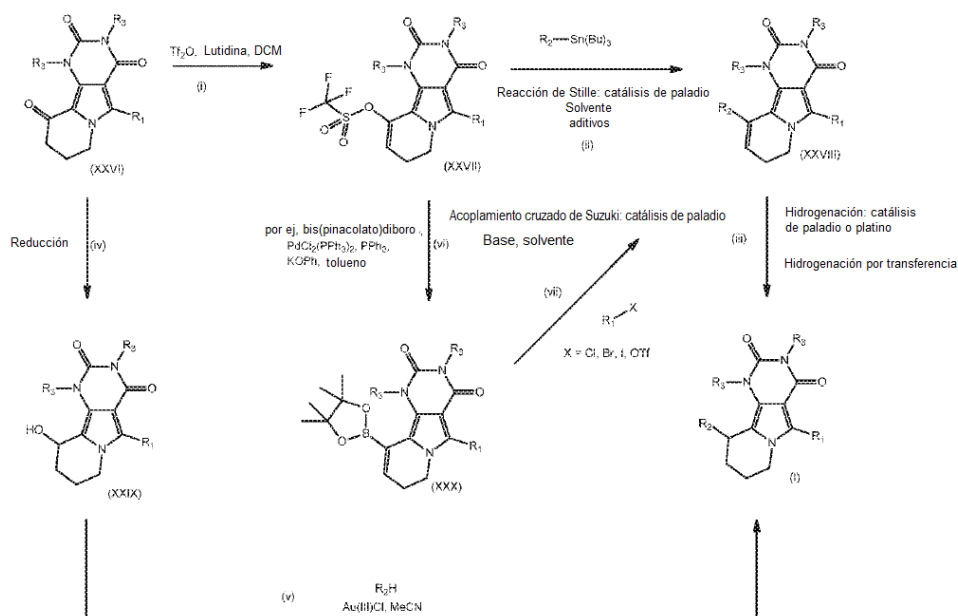
Etapa 6(v) Se puede preparar un enol-triflato de fórmula (XXIV) por reacción de un intermedio de fórmula (XXIII) con anhídrido triflico en presencia de una base, tal como lutidina.

- 5 Etapa 6(vi) Se puede preparar un intermedio de (XXV) por reacción de un enol-triflato de fórmula (XXIV) con un estannano adecuado, tal como R^2 -tributil estaño en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) y aditivos adecuados tales como LiCl y CuI.

Etapa 6(vii) Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un intermedio de fórmula (XXV) mediante hidrogenación por transferencia, usando formiato de amonio en presencia de paladio sobre carbono en un solvente adecuado tal como etanol.

- 10 Los compuestos de fórmula (I), en la que X y Z son CH_2 , n es 1, R^4 es H, y R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7. Cuando R^2 es 2-furilo, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las etapas 7(iv) y 7(v)

Etapa 7



- 15 Las etapas 7(i), (ii) y (iii) pueden llevarse a cabo de manera análoga a las reacciones descritas en las etapas 6(v), (vi) y (vii). La etapa 7(iii) se puede realizar alternativamente usando hidrogenación bajo condiciones de catálisis de paladio o platino, tales como paladio sobre carbono o platino sobre carbono en etanol.

- 20 Etapa 7(iv) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXIX) por reducción de un compuesto de fórmula (XXVI) usando un agente reductor adecuado tal como $NaBH_4$ en un solvente adecuado tal como metanol.

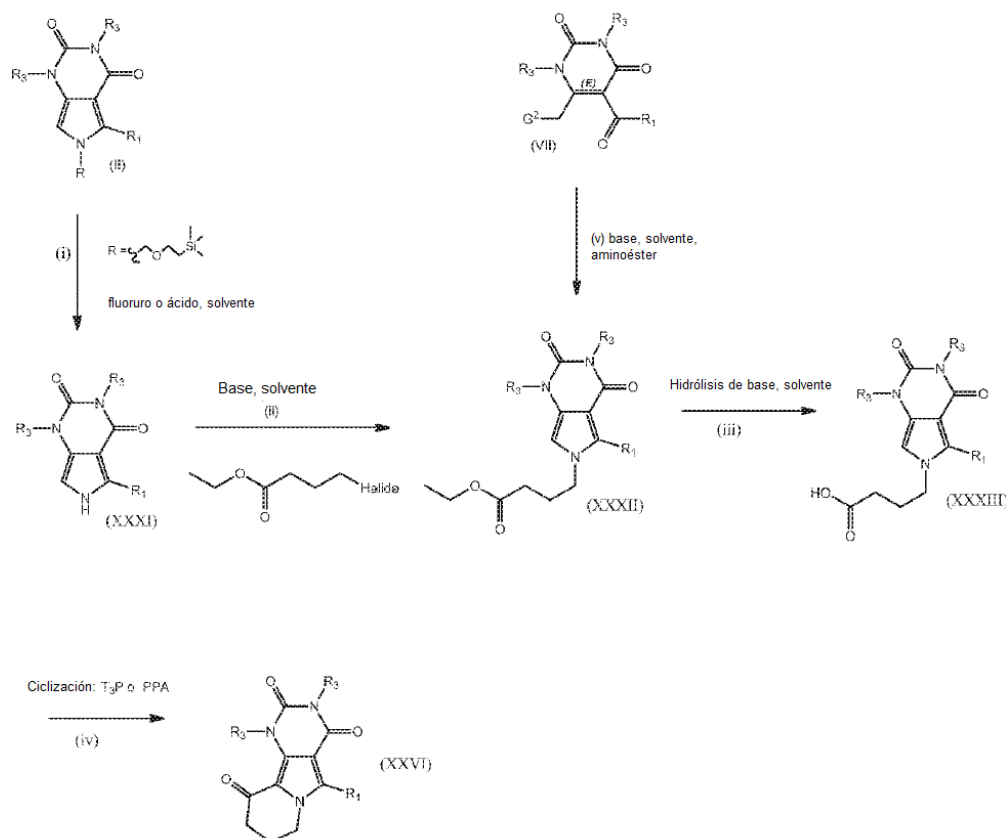
Etapa 7(v) Cuando R^2 es un resto 2-furilo, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse directamente a partir de un intermedio de fórmula (XXIX) mediante catálisis de oro (III).

- 25 Etapa 7(vi) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXX) por reacción de un intermedio de fórmula (XXVII) con una especie de boro adecuada, tal como bis (pinacolato) diboro, en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como $PdCl_2(PPh_3)_2$, y KOPh.

Etapa 7(vii) Un compuesto intermedio de fórmula (XXVIII) puede prepararse alternativamente a partir de un intermedio de fórmula (XXX) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de una manera análoga a la reacción descrita en la Etapa 2(iv).

- 30 Un intermedio de fórmula (XXVI) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 8.

Esquema 8



Etapa 8(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXXI) por desprotección catalizada por fluoruro o ácido de un intermedio de fórmula (II), tal como TBAF en THF.

5 Etapa 8(ii) La N-alkilación de un intermedio de fórmula (XXXI) para dar un intermedio de fórmula (XXXII) se puede llevar a cabo en condiciones análogas a las descritas en la Etapa 2(ii), tales como carbonato de cesio en DMF.

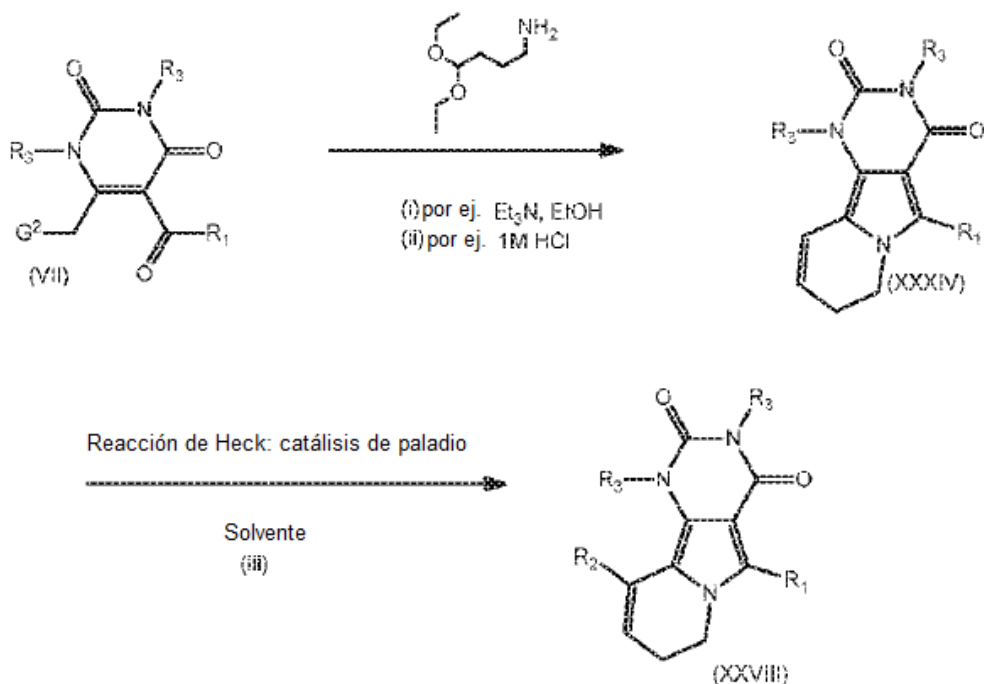
Etapa 8(iii) La hidrólisis del éster de un intermedio de fórmula (XXXII) para dar un intermedio de fórmula (XXXIII) se puede llevar a cabo usando una base adecuada, tal como LiOH en THF/H₂O.

10 Etapa 8(iv) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXVI) por ciclización de un intermedio de fórmula (XXXIII) en condiciones análogas a las descritas en la Etapa 6(iv), o usando anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P[®]) en acetato de etilo o DMF. Etapa 8(v) Alternativamente, un intermedio de fórmula (XXXII) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (VII) usando el aminoéster requerido en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como etanol.

15 Los compuestos de fórmula (I), en la que X y Z son CH₂, n es 0, y R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, también pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 7 y 8 usando el ω-aminoéster correspondiente.

Alternativamente, se puede preparar un intermedio de fórmula (XXVIII) de acuerdo con el Esquema 9.

Esquema 9

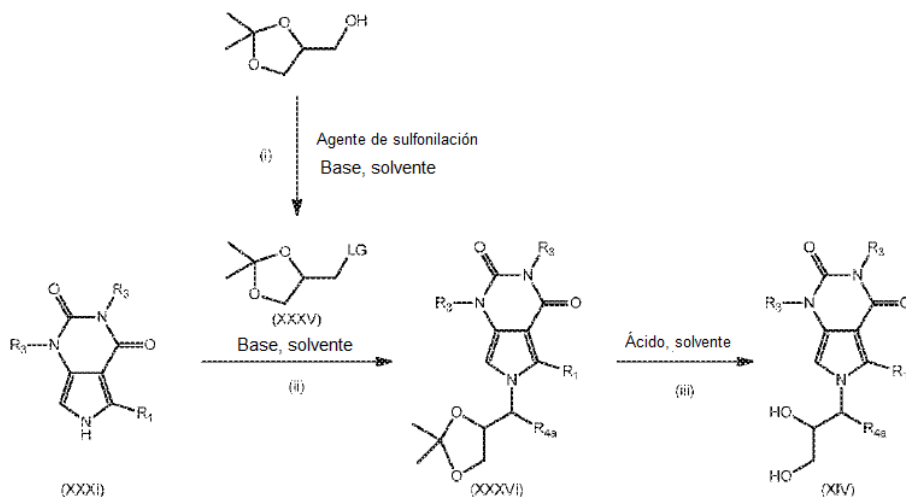


Etapa 9(i) y (ii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXXIV) por reacción de un intermedio de fórmula (VII) con un aminoacetal seguido de ciclización catalizada por ácido, usando adecuadamente HCl.

- 5 Etapa 9(iii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXVIII) a partir de un intermedio de fórmula (XXXIV) usando una reacción de Heck bajo catálisis de paladio, usando adecuadamente acetato de paladio en presencia de tetrafluoroborato de tri-tert-butilfosfina en dimetilacetamida (DMA).

Los intermedios de fórmula (XIV) también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 10.

Esquema 10



10

en el que LG es un grupo saliente tal como mesilato o triflato, preferiblemente triflato.

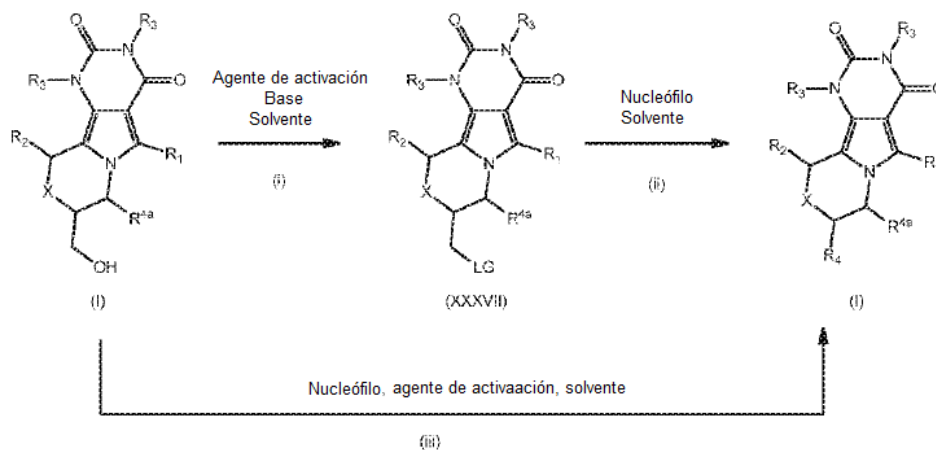
Etapa 10(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXXV) por tratamiento del alcohol apropiado comercialmente disponible por tratamiento con un agente de sulfonilación apropiado en presencia de una base adecuada, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 2,6-lutidina.

Etapa 10(ii) Un intermedio de fórmula (XXXVI) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (XXXI) por tratamiento con el intermedio (XXXV) y una base adecuada, tal como hidruro de sodio en DMF.

5 Etapa 10(iii) Un intermedio de fórmula (XIV) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (XXXVI) por tratamiento con un ácido apropiado, tal como HCl en éter dietílico.

Los compuestos adicionales de fórmula (I) en la que Z es CR^{4a}, n es 1 y X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente en el presente documento, se pueden preparar por derivatización de otro compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ es CH₂OH de acuerdo con Esquema 11.

Esquema 11



10

donde LG representa un grupo saliente adecuado tal como mesilato o triflato.

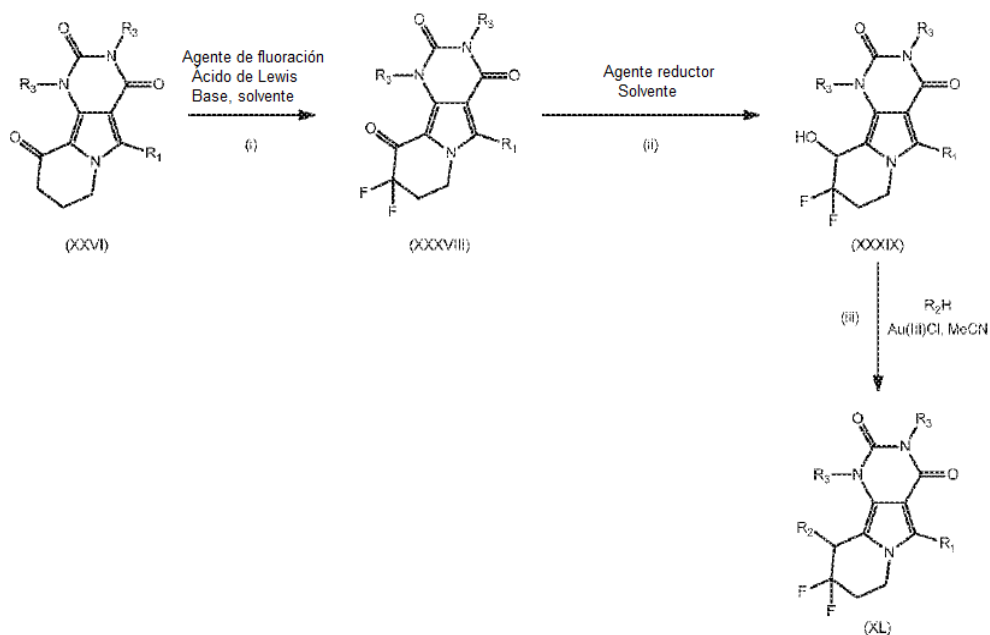
Etapa 11(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXXVII) por reacción de un compuesto de fórmula (I) de la manera descrita en la Etapa 3(ii).

15 Etapa 11(ii) Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) por reacción de un intermedio de fórmula (XXXVII) por tratamiento con un nucleófilo y aplicación de calor en un solvente adecuado, tal como dimetilamina en THF.

20 Etapa 11(iii) Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse directamente por tratamiento directo de otro compuesto de fórmula (I) con un nucleófilo apropiado en presencia de un anhídrido sulfónico en un solvente adecuado, tal como imidazolida de sodio en presencia de anhídrido triflico en DCM.

Los compuestos de fórmula (I), en la que X es CF₂ y Z es CH₂, n es 1, R⁴ es H, y R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 12.

Esquema 12

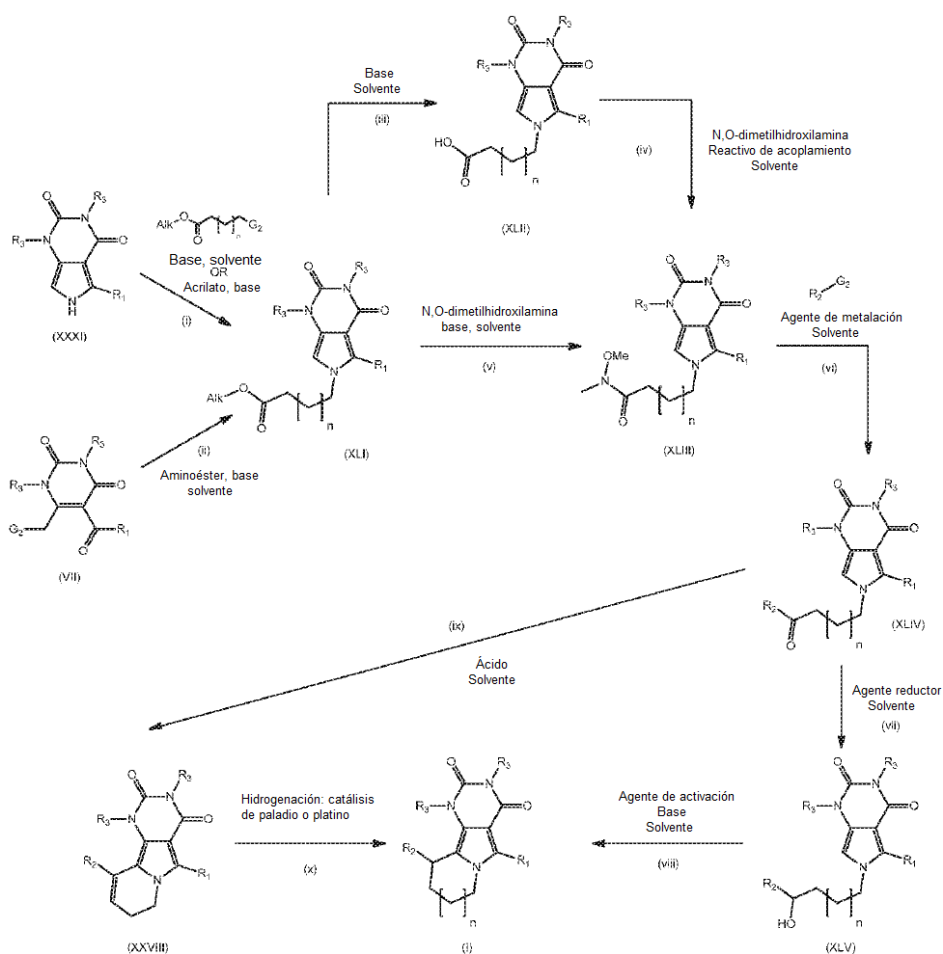


5 Etapa 12(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXXVIII) a partir de un intermedio de fórmula (XXVI) por tratamiento con un agente de fluoración apropiado y una base apropiada en presencia de un ácido de Lewis apropiado, tal como N-fluorobencenosulfonimida y potasio hexametildisilazano en presencia de bromuro de manganeso (II).

Las etapas 12(ii) y 12(iii) pueden llevarse a cabo por reacciones análogas a las descritas en los pasos 7(iv) y 7(v).

Los compuestos de fórmula (I), en la que X y Z son CH_2 , n es 0, 1 o 2 y R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 13.

10 Esquema 13



donde G₂ representa haluro, preferiblemente bromuro o yoduro, y Alk representa metilo o etilo.

- 5 Etapa 13(i) Para n=1 o 2, la N-alkilación de un intermedio de fórmula (XXXI) con un haluro comercialmente disponible para dar un intermedio de fórmula (XLI) se puede llevar a cabo en condiciones análogas a las descritas en la Etapa 2 (ii), tal como carbonato de cesio en DMF. Alternativamente, para n=0, la N-alkilación de un intermedio de fórmula (XXXI) para dar un intermedio de fórmula (XLI) puede llevarse a cabo por tratamiento mediante tratamiento con un éster de acrilato adecuado y una base adecuada, tal como acrilato de metilo y DBU.
- 10 Etapa 13(ii) Alternativamente, se puede preparar un intermedio de fórmula (XLI) a partir de un intermedio de fórmula (VII) usando el aminoéster requerido comercialmente disponible en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como trietilamina en etanol.
- Etapa 13(iii) La hidrólisis del éster de un intermedio de fórmula (XLI) se puede llevar a cabo para dar un intermedio de fórmula (XLII) mediante el uso de una base apropiada, tal como hidróxido de litio.
- 15 Etapa 13(iv) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XLIII) a partir de un intermedio de fórmula (XLII) por tratamiento con N,O-dimetilhidroxilamina y un reactivo de acoplamiento apropiado en presencia de una base adecuada, tal como T3P en EtOAc o DMF en presencia de DIPEA.
- Etapa 13(v) Alternativamente, un intermedio de fórmula (XLIII) puede prepararse directamente a partir de un intermedio de fórmula (XLI) por tratamiento con N,O-dimetilhidroxilamina y una base adecuada, tal como bromuro de isopropilmagnesio en THF.
- 20 Etapa 13(vi) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XLIV) a partir de un intermedio de fórmula (XLIII) por reacción con un compuesto de halo apropiado R₂-G₂ en presencia de un reactivo de metalización apropiado, tal como complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio.
- Etapa 13(vii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XLV) a partir de un intermedio de fórmula (XLIV) por tratamiento con un agente reductor apropiado, tal como borohidruro de sodio-cloruro de litio

en metanol.

Etapa 13(viii) Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (XLV) por tratamiento con un agente activador apropiado y una base apropiada, tal como anhídrido triflico en presencia de trietilamina.

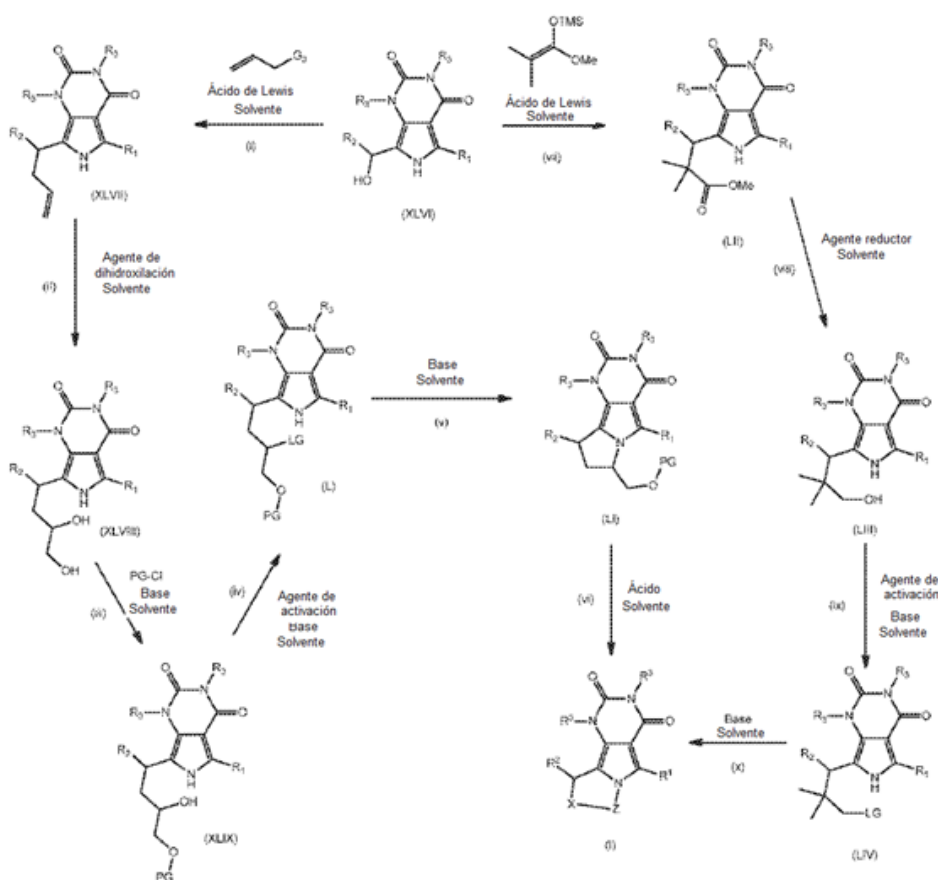
- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de un intermedio de fórmula (XLIV) mediante las Etapas 13(ix) y 13(x).

Etapa 13(ix) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XXVIII) por tratamiento de un intermedio de fórmula (XLIV) por tratamiento con un ácido apropiado, tal como ácido triflico. La Etapa 13(x) se puede llevar a cabo usando hidrogenación bajo condiciones de catálisis de paladio o platino, tal como paladio sobre carbono o platino sobre carbono en etanol, de forma análoga a la Etapa 7(ii).

10

Los compuestos de fórmula (I), en la que Z es CHR^{4s}, n es 0, y R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 14.

Esquema 14



- 15 en la que G³ representa un residuo metálico o metaloide apropiado, tal como trialquilestannilo, PG representa un grupo protector apropiado, tal como trialquilsililo, y LG representa un grupo saliente, tal como mesilato.

Cuando X=CH₂ y Z=CHCH₂OH, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los pasos 14(i)-14(vi).

- 20 cuando X=CMe₂ y Z=CH₂, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los pasos 14(vii)-14(x).

Etapa 14(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XLVII) a partir de un intermedio de fórmula (XLVI) por tratamiento con un agente de alilación apropiado en presencia de un ácido Lewis apropiado, tal como tri-n-butililestannano en presencia de boro trifluoruro en THF.

- 25 Etapa 14(ii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XLVIII) a partir de un intermedio de fórmula (XLVII) por tratamiento con un reactivo de dihidroxilación apropiado en un solvente apropiado, tal

como tetróxido de osmio y óxido de N-metilmorfolina en acetonitrilo/agua.

Etapa 14(iii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (XLIX) a partir de un intermedio de fórmula (XLVIII) por O-protección con un compuesto PG-Cl en presencia de una base adecuada, tal como cloruro de tertbutildimetilsililo en presencia de imidazol.

- 5 Etapa 14(iv) Un intermedio de fórmula (L) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (XLIX) mediante una reacción análoga a la Etapa 3(ii).

Etapa 14(v) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LI) a partir de un intermedio de fórmula (L) por tratamiento con una base adecuada en un solvente adecuado, tal como hidruro de sodio en THF.

- 10 Etapa 14(vi) Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LI) por eliminación del grupo protector en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA en mezclas metanol/agua.

Etapa 14(vii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LII) a partir de un intermedio de fórmula (XLVI) por tratamiento con el acetal de siliceteno comercialmente disponible en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como trifluoruro de boro.

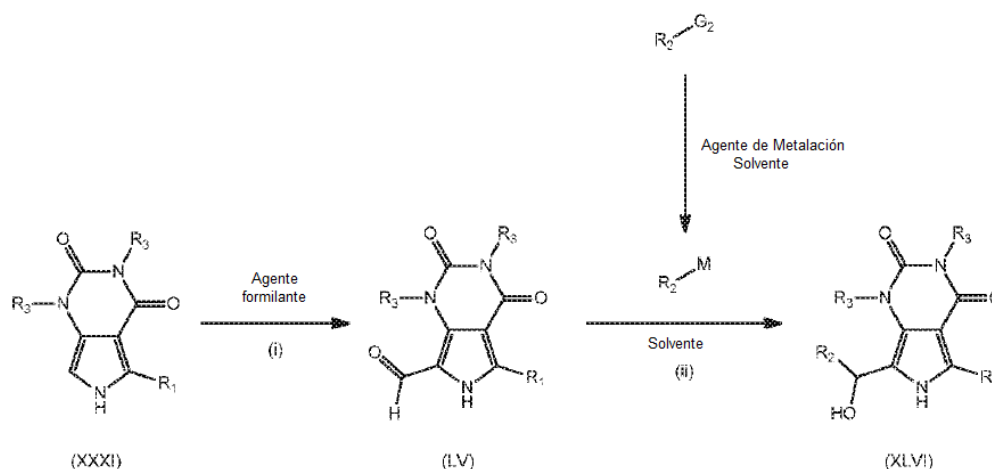
- 15 Etapa 14(viii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LIII) a partir de un intermedio de fórmula (LII) mediante tratamiento con un agente reductor apropiado en un solvente apropiado, tal como borohidruro de sodio-cloruro de litio en metanol.

Etapa 14(ix) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LIV) a partir de un intermedio de fórmula (LIII) mediante una reacción análoga a la Etapa 3(ii)

- 20 Etapa 14(x) Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LIV) mediante una reacción análoga a la Etapa 14(v).

Los compuestos intermedios de fórmula (XLVI) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 15.

Esquema 15



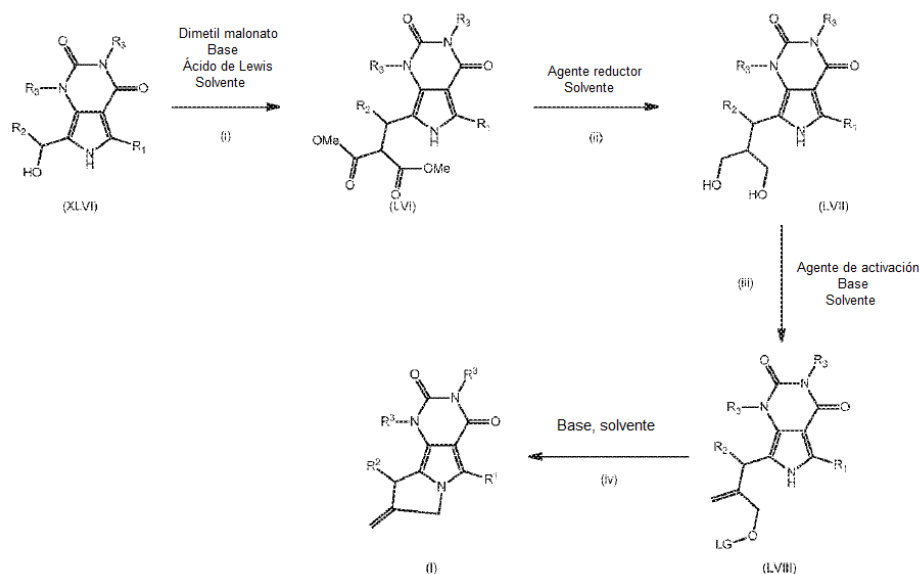
- 25 en la que G_2 representa haluro, preferiblemente bromuro o yoduro, y M representa un residuo metálico, preferiblemente haluro de magnesio.

Etapa 15(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LV) a partir de un intermedio de fórmula (XXXI) por reacción con un agente formilante adecuado, tal como $POCl_3$ en DMF

- 30 Etapa 15(ii) Un intermedio de fórmula (XLVI) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LV) por tratamiento con un compuesto organometálico R^2-M , que puede prepararse directamente antes de su uso por tratamiento de un compuesto R^2-G_2 con un agente de metalación, tal como cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio.

Los compuestos de fórmula (I), en la que X es $C=CH_2$, Z es CHR^{4s} , n es 0 y R^1 , R^2 , R^3 y R^{4a} son como se definen anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 16.

- 35 Esquema 16



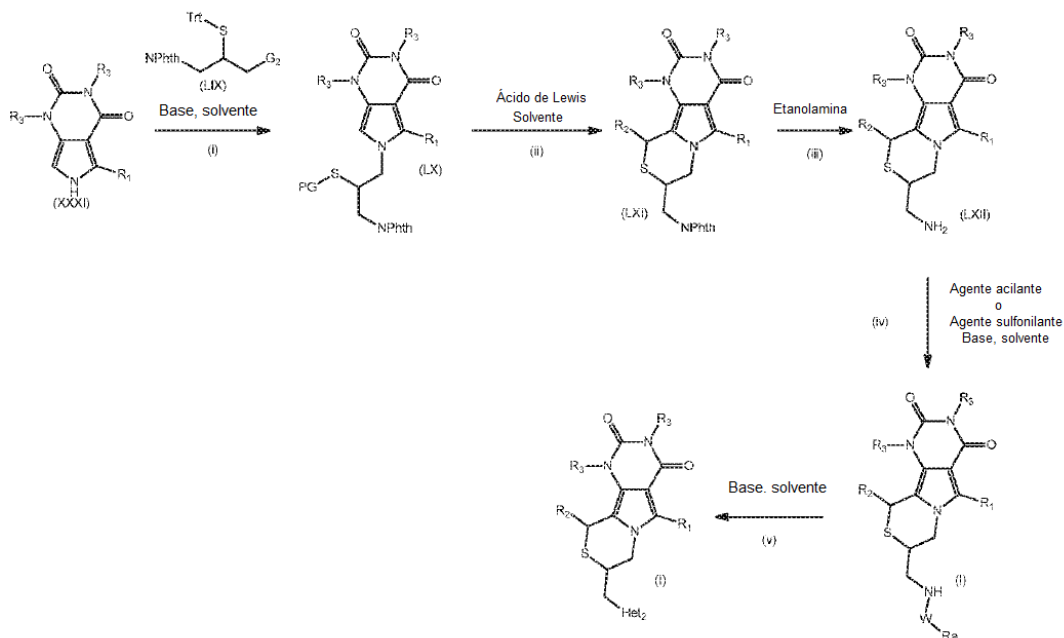
donde LG es un grupo saliente tal como mesilato.

5 Etapa 16(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LVI) a partir de un intermedio de fórmula (XLVI) por tratamiento con malonato de dimetilo en presencia de una base apropiada y un ácido de Lewis apropiado, tal como malonato de dimetilo en presencia de sodio hexametildisilazano y trifluoruro de boro.

Los pasos 16(ii), 16(iii) y 16(iv) pueden llevarse a cabo mediante reacciones análogas a las Etapas 15(viii), 3(ii) y 14(v), respectivamente.

10 Los compuestos de fórmula (I), en la que X es S y Z es CH₂, n es 1, R¹, R², R³, R⁴, R^a y Het² son como se han definido anteriormente y W es C=O o SO₂ se pueden preparar de acuerdo con al Esquema 17.

Esquema 17



en la que G₂ es haluro, preferiblemente bromuro

15 Etapa 17(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LX) por tratamiento de un intermedio de fórmula (XXXI) con un intermedio de fórmula (LIX) y una base adecuada en un solvente adecuado, tal como carbonato de cesio en DMF.

Etapa 17(ii) Un intermedio de fórmula (LXI) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LX) por reacciones análogas a las Etapas 1(i) y 1(ii).

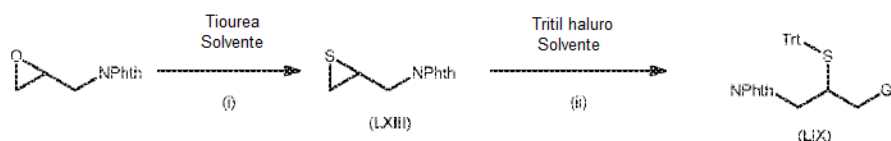
Etapa 17(iii) La desprotección del grupo protector de Phth se puede llevar a cabo utilizando etanolamina y la aplicación de calor para dar un compuesto intermedio de fórmula (LXII).

5 Etapa 17(iv) Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por tratamiento de un intermedio de fórmula (LXII) con un agente acilante o un agente sulfonylante adecuado en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como cloruro de acetilo o metanosulfonilo cloruro en presencia de DIPEA en DCM.

10 Etapa 17(v) Se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) a partir de un compuesto apropiado de fórmula (I) en la que R^a es haloalquilo(C₁-C₄) o haloalcoxi(C₁-C₄) por tratamiento con una base apropiada en un solvente apropiado, tal como hidruro de sodio en THF.

Se puede preparar un intermedio de fórmula (LIX) de acuerdo con el Esquema 18.

Esquema 18



15 en la que G₂ es haluro, preferiblemente bromuro

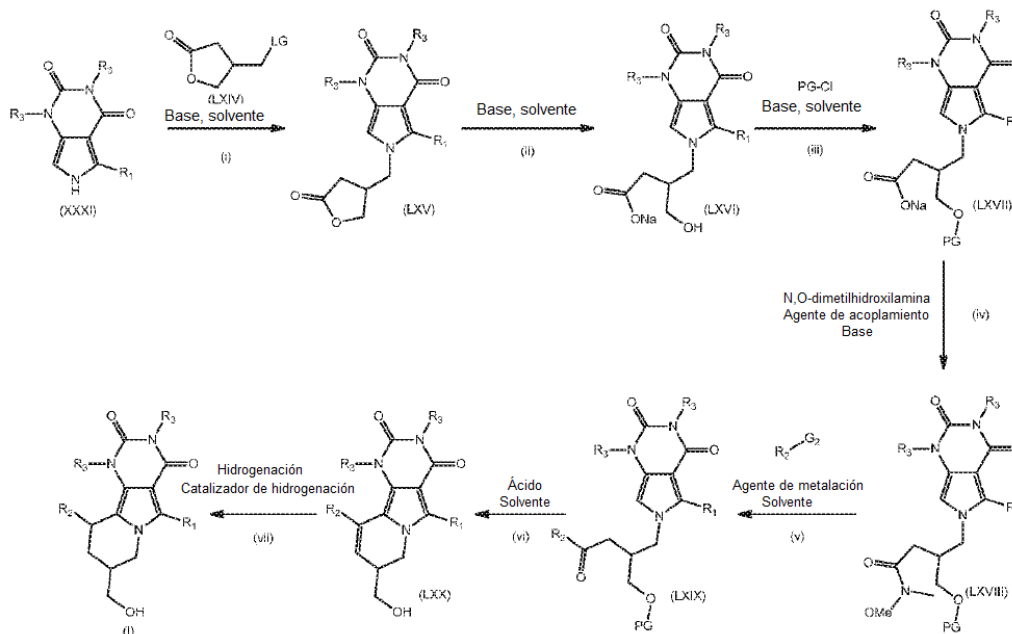
Etapa 18(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LXIII) a partir del epóxido comercialmente disponible por tratamiento con tiourea en un solvente apropiado, tal como metanol.

Etapa 18(ii) Un intermedio de fórmula (LIX) puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (LXIII) por tratamiento con un haluro de tritilo apropiado en un solvente apropiado, tal como bromuro de tritilo en DCM.

20

Los compuestos de fórmula (I), en la que X es CHR^{4b} y Z es CHR^{4a}, n es 1, R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 19.

Esquema 19



25 en donde LG es un grupo saliente tal como mesilato o triflato, preferiblemente triflato, G₂ es un haluro, preferiblemente bromuro o yoduro y PG es un grupo protector tal como trialkylsilylo.

Etapa 19(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LXV) a partir de un intermedio de fórmula (XXXI) y un intermediario de fórmula (LXIV) por tratamiento con una base adecuada en un solvente adecuado, tal como tert-butóxido de potasio en THF.

5 Etapa 19(ii) Un intermedio de fórmula (LXVI) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LXV) mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio.

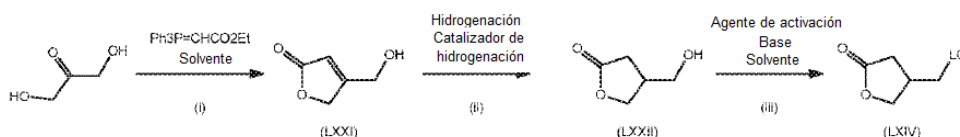
Etapa 19(iii), Etapa 19(iv) y 19(v) pueden llevarse a cabo por reacciones análogas a las Etapas 14(iii), 13(iv) y 13(vi), respectivamente.

10 Etapa 19(vi) Un intermedio de fórmula (LXX) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LXIX) por tratamiento con un ácido adecuado en un solvente adecuado, tal como clorhidrato de piridinio en metanol y agua.

La Etapa 19(vii) puede llevarse a cabo por una reacción análoga a la Etapa 7(iii).

Un intermedio de fórmula (LXIV) se puede preparar de acuerdo con el Esquema 20.

Esquema 20



15 en el que LG es un grupo saliente tal como mesilato o triflato, preferiblemente triflato.

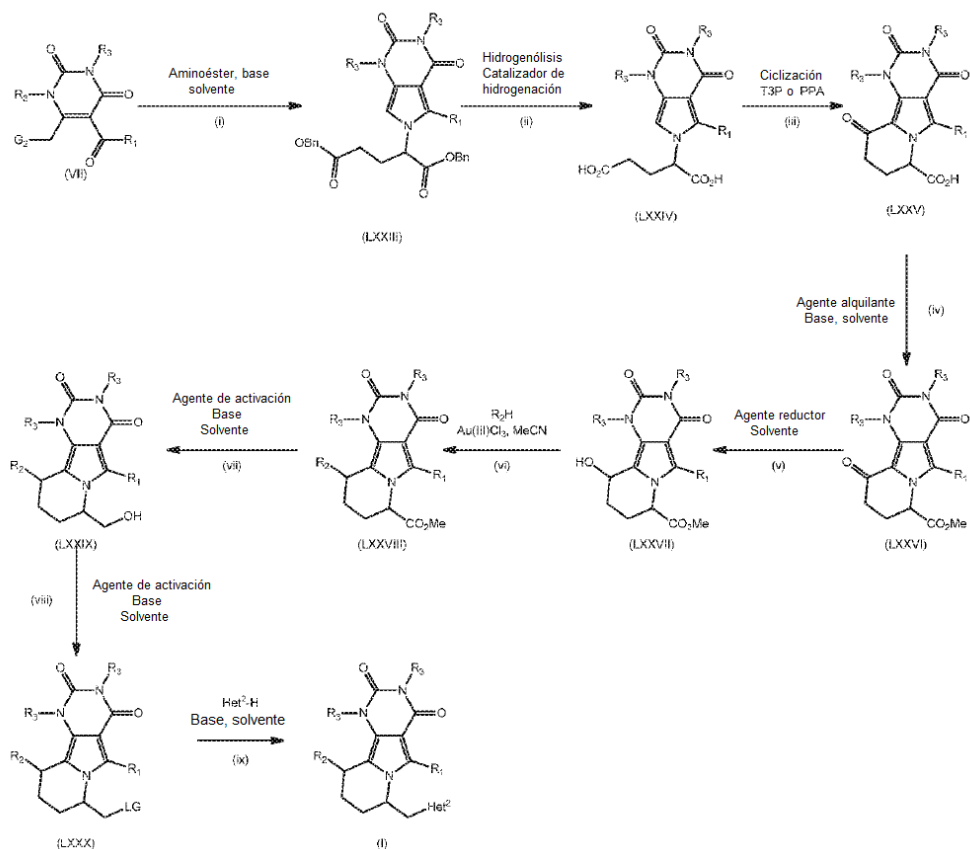
Etapa 20(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LXXI) a partir de la dihidroxiacetona comercialmente disponible por tratamiento con (carboximetileno) trifenilfosforano en un solvente adecuado, tal como DCM.

20 Etapa 20(ii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LXXII) a partir de un intermedio de fórmula (LXXI) por hidrogenación sobre un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón vegetal en 2-metiltetrahidrofurano.

Etapa 20(iii) Un intermedio de fórmula (LXIV) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LXXII) por tratamiento con un agente activador adecuado en presencia de una base adecuada, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 2,6-lutidina.

25 Los compuestos de fórmula (I), en la que X es CH_2 y Z es CHR^{4a} , n es 1, R^1 , R^2 , R^3 y Het^2 son como se han definido anteriormente en este documento, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 21.

Esquema 21



donde LG es un grupo saliente tal como mesilato.

Los pasos 21(v) y 21(vi) pueden llevarse a cabo de manera similar a los pasos 7(iv) y 7(v).

5 Etapa 21(i) Un intermedio de fórmula (LXXIII) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (VII) de una manera similar a la Etapa 3(i) usando el aminodiéster apropiado comercialmente disponible.

Etapa 21(ii) Un intermedio de fórmula (LXXIV) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LXXIII) por hidrogenólisis bajo condiciones de catálisis de paladio, tal como paladio sobre carbono en etanol.

10 Etapa 21(iii) Un intermedio de fórmula (LXXV) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LXXIV) mediante una reacción análoga a la Etapa 8(iv).

15 Etapa 21(iv) Un compuesto intermedio de fórmula (LXXVI) puede prepararse a partir de un intermedio de fórmula (LXXV) mediante tratamiento con un agente alquilante apropiado en presencia de una base adecuada con la aplicación de calor en un solvente adecuado, tal como dimetil sulfato en presencia de carbonato de potasio en acetona húmeda.

Los pasos 21(v) y 21(vi) pueden llevarse a cabo por reacciones análogas a las descritas en los pasos 7(iv) y 7(v).

20 Etapa 21(vii) Un intermedio de fórmula (LXXIX) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LXXVIII) por tratamiento con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio en THF.

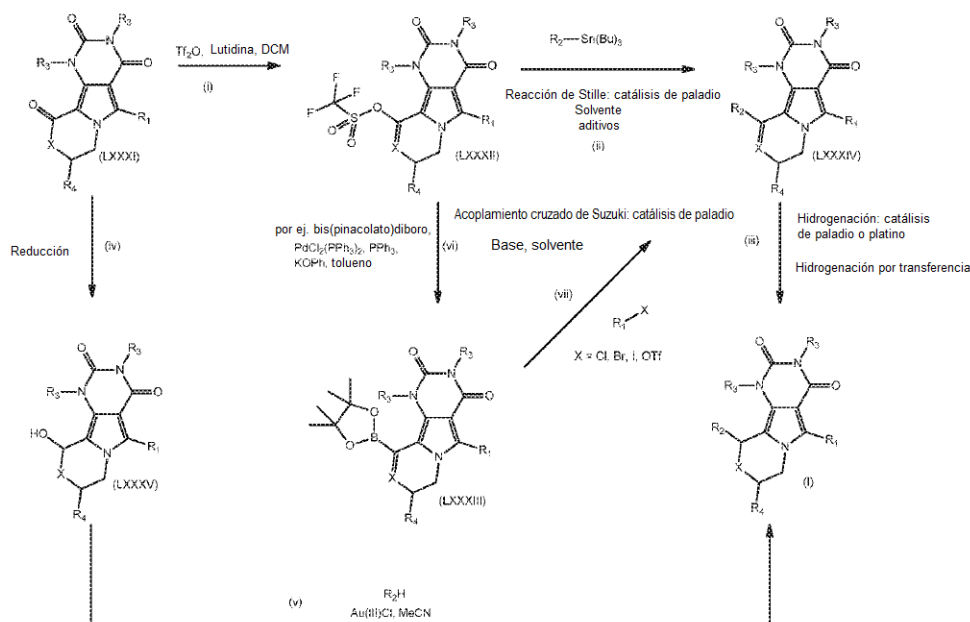
Etapa 21(viii) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LXXX) a partir de un intermedio de fórmula (LXXIX) por tratamiento con un agente activador apropiado en presencia de una base adecuada, tal como cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina.

25 Etapa 21(ix) Se puede preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un intermedio de fórmula (LXXX) por tratamiento con un heterociclo apropiado Het^2-H en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio en DMF.

Los compuestos de fórmula (I), en la que X es CH_2 o $CHMe$, Z es CH_2 , n es 1, R^4 es H o Me, y R^1, R^2

y R³ son como se definen aquí anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 22. Cuando R² es 2-furilo, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con las etapas 7(iv) y 7(v)

Esquema 22



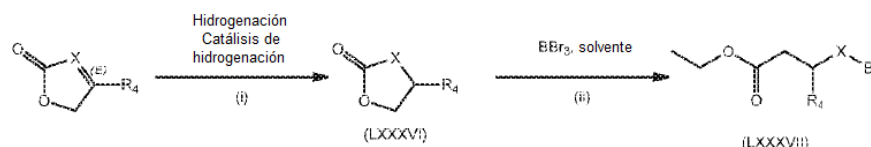
5

Los pasos 22(i) a 22(vii) pueden llevarse a cabo por reacciones análogas a las detalladas en el Esquema 7.

Los intermedios de fórmula (LXXXI) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 8 usando el intermedio apropiado (LXXXVII) en la Etapa 8 (ii). Los intermedios de fórmula (LXXXVII) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 23.

10

Esquema 23



en la que X es CH₂ o CHMe y R⁴ es H o Me.

Etapa 23(i) Se puede preparar un intermedio de fórmula (LXXXVII) a partir de una lactona comercialmente disponible usando hidrogenación bajo condiciones de catálisis de paladio, tal como paladio sobre carbono o platino sobre carbono en acetato de etilo.

15

Etapa 23(ii) Un intermedio de fórmula (LXXXVII) se puede preparar a partir de un intermedio de fórmula (LXXXVI) por tratamiento con tribromuro de boro en DCM.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar formadas en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes

20

25

humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 5 b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también
- c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si es deseado
- 10 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimientos entéricos según métodos conocidos en la técnica.

15 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes

20 aromatizantes, agentes colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio;

25 agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están no recubiertos o recubiertos por técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un

30 material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite medio, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

35 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente

40 valiosas. Dichas composiciones se preparan según métodos convencionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para administración

45 transdérmica incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un

50 período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, para la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para suministro por aerosol o similar. Tales sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel,

55 por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, pulverizadores y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

Tal como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Pueden ser suministrados convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol de spray de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen baja humectación y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formularios adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, hojas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases blíster y envases de banda.

La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad con la que el compuesto de la presente invención como ingrediente activo se descompondrá. Estos agentes, a los que se hace referencia en el presente documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de sal, etc.

Se sabe que el canal de cloruro de CFTR está asociado con una serie de enfermedades y las condiciones, incluyendo la fibrosis quística (Quinton, *Physiol Rev.* 79: S3-S22 (1999), Boucher, *Eur. Respir. J* 23: 146-58 (2004)), enfermedad renal poliquística (O'Sullivan et al. *Am. J Kidney Dis.* 32: 976-983 (1998), Sullivan et al., *Physiol. Rev.* 78: 1165-91 (1998), Strong et al., *J. Clin.* 54 (1994), Mall et al., *Gastroenterology* 126: 32-41 (2004), Hanaoka et al., *Am. J Physiol.* 270: C389-C399 (1996), Kunzelmann et al., *Physiol.* 245-289 (2002), Davidow et al., *Kidney Int.* 50: 208-18 (1996), Li et al., *Kidney Int.* 66: 1926-38 (2004), Al - Awqati, *J. Clin. Thiagarajah et al., Curr. Opin. Pharmac.* 3: 594-99 (2003)) y diarrea secretora (Clarke y col., *Science* 257: 1125-28 (1992), Gabriel et al. *Al., Ciencia* 26 6: 107-109 (1994); Kunzelmann y Mall, *Physiol. Rev.* 82: 245-89 (2002); Field, *M. J Clin. Invest.* 111: 931-43 (2003); y Thiagarajah et al., *Gastroenterology* 126: 511-519 (2003)).

Los compuestos de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal, presentan valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo propiedades moduladoras de CFTR, por ejemplo como se indica en los ensayos in vitro e in vivo proporcionados en las secciones siguientes, y por lo tanto se indican para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo como compuestos de la herramienta. Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) pueden ser útiles in vivo en el desarrollo de modelos de fibrosis quística.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de enfermedad renal poliquística y diarrea, incluyendo diarrea secretora infecciosa, diarrea de viajeros, diarrea asociada con VIH y diarrea predominante por síndrome de intestino irritable (SII).

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por inhibición de CFTR. En otra realización, la enfermedad se selecciona de entre la lista antes mencionada, enfermedad renal poliquística adecuada y diarrea, enfermedad renal poliquística más adecuada, diarrea secretora infecciosa, diarrea de viajeros, diarrea asociada con VIH y diarrea predominante por síndrome de intestino irritable (SII).

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad que se trata por inhibición de CFTR que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (Ia). En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista antes mencionada, enfermedad renal poliquística adecuada y diarrea, enfermedad renal poliquística más adecuada, diarrea secretora infecciosa, diarrea de viajeros, diarrea asociada con VIH y diarrea predominante por síndrome de intestino irritable (SII).

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede ser tratada por inhibición de CFTR. En otra realización, la enfermedad se selecciona de entre la lista antes mencionada, enfermedad renal poliquística adecuada y diarrea, enfermedad renal poliquística más adecuada, diarrea secretora infecciosa, diarrea de viajeros, diarrea asociada con VIH y diarrea predominante por

síndrome de intestino irritable (SII).

Realización 24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad renal poliquística y diarrea, enfermedad renal poliquística más adecuada, diarrea secretora infecciosa, 5 diarrea de viajeros, diarrea asociada con el VIH y diarrea predominante del síndrome del intestino irritable (SII).

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-2000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-1000 mg o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg 10 o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica o de sus combinaciones depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y de la afección individual, del trastorno o enfermedad o de la gravedad del mismo que se esté tratando. Un médico, un clínico o un veterinario de experiencia normal pueden determinar fácilmente la 15 cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son ensayos demostrables in vitro e in vivo utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e in vivo bien enteramente, 20 parenteralmente, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, en forma de suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre concentraciones molares de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} . Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg. 25

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos.

Ensayo IonWorks Quattro:

La actividad de CFTR se puede cuantificar por métodos electrofisiológicos, utilizando la configuración de células enteras de la técnica de pinza de parche (Hamill O, Marty A, Neher E, Sakmann B and 30 Sigworth F. "Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches". Pflugers Archive 1981 391: 85-100). Este ensayo mide directamente las corrientes asociadas con el flujo de cloruro a través de los canales CFTR, manteniendo o ajustando el voltaje transmembrana. Este ensayo puede usar micropipetas de vidrio individuales o matrices planas paralelas para medir la actividad CFTR de sistemas de células nativas o recombinantes. Las 35 corrientes medidas usando matrices planas paralelas pueden cuantificarse usando un instrumento debidamente equipado tal como IonWorks Quattro (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA). El sistema Quattro puede medir las corrientes CFTR de una sola célula por pocillo de registro (configuración HT) o alternativamente de una población de 64 células por pocillo (Population Patch Clamp PPC) (Finkel A, Wittel A, Yang N, Handran S, Hughes J, Costantin J. 'Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents. J Biomol Screen, 2006 Aug; 11 (5): 488-96). 40

Cultivo de células:

Se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban de forma estable canales WT-CFTR para los experimentos IonWorks Quattro. Las células se mantuvieron a 37°C en CO₂ al 5% v/v a 45 100% de humedad en medio MEM alfa suplementado con FCS al 10% (v/v), penicilina/estreptomicina 100 U/mL y metotrexato 100 µg/L. Para los experimentos, las células se cultivaron en matraces de cultivo de tejidos de 225 cm² hasta que fueron casi confluentes. Las células se retiraron del matraz usando tripsina-EDTA y se resuspendieron en solución de registro extracelular para experimentación 50 inmediata.

Ensayo de inhibidor de CFTR:

Se colocaron células, a una densidad de 1.5-2 millones por mL, en el sistema Quattro, se añadieron a la placa de parche plana y se dejaron fijar los sellos durante 5-10 minutos. Después de evaluar las resistencias de sellado (típicamente >50 MΩ), se obtuvo acceso a células enteras mediante 55 perforación con anfotericina B 100 µg/mL. Las corrientes de línea de base se midieron mediante un escaneado precompuesto obtenido mediante la aplicación de una rampa de voltaje de -100 a +100 mV. El CFTR se activó mediante la adición de 10 µM de forskolina a cada uno de los 384 pozos de la placa de parche. Después de 5 minutos de incubación se midieron las corrientes postcompuesto 1, de nuevo mediante la aplicación de una rampa de tensión de -100 a +100 mV. Los compuestos de

ES 2 628 369 T3

- 5 ensayo, diluidos a partir de reservas de 10 mM en DMSO en solución extracelular, se añadieron entonces a la placa de parche y se incubaron durante 10 minutos más. Las corrientes postcompuesto 2 se midieron mediante la aplicación de la misma rampa de tensión de -100 a +100 mV. La inhibición de CFTR se determinó a partir de la diferencia de corriente entre la adición de forskolina (postcompuesto 1) y el compuesto de ensayo (postcompuesto 2). Esto se determinó a -100 mV y a +100 mV, lo que representa la corriente interior y la exterior respectivamente.

Soluciones:

- Solución extracelular (ECS): NaCl 145 mM, CsCl 4 mM, D-glucosa 5 mM, TES 10 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4 NaOH
- 10 Solución intracelular (ICS): 113 mM de ácido L-aspártico, 113 mM de CsOH, 27 mM de CsCl, 1 mM de NaCl, 1 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 10 mM de TES. PH 7.2 con CsOH. Filtro esterilizado antes de usar.

Utilizando el ensayo Quattro de Ion Works (como se describe en esta solicitud), los compuestos de la invención exhiben eficacia inhibidora de CFTR de acuerdo con la Tabla A:

- 15 Tabla A. Actividad inhibidora de compuestos de fórmula (I)

Ejemplo Número	IC50 (μM) CFTR Corriente entrante
1.2	0.79
1.3	>30
1.1.1	0.63
1.6	11.13
1.10	8.08
2.1	0.41
3.1.1	0.41
3.1.2	1.51
3.5	0.16
4.2	1.67
6.1	27.63
6.3	2.24
6.4	>30

ES 2 628 369 T3

7.5b	2.18
8.2	0.29
Ejemplo Número	IC50 (μM) CFTR Corriente entrante
9.1	0.29
9.2	9.30
10.0	2.15
10.2	0.70
11.0	9.14
12.1b	0.18
12.b	0.54
12.a	0.20
13.1a	0.10
13.2a	0.05
13a	0.07
13.3a	0.09
14a	0.31
15	0.10
15.7	5.50
15.8	3.93

ES 2 628 369 T3

15.9	1.90
15.10	1.18
Ejemplo Número	IC50 (μM) CFTR Corriente entrante
15.11	0.13
15.12	9.27
15.13	0.62
17	0.10
17.1	0.23
17.2	0.24
18	0.48
19	5.38
20a	0.27
21a	0.33
21.8	1.39
22	0.47
23a	0.05
23.1a	0.10
24	1.74
25	4.84

26a	0.15
26.1a	0.23
Ejemplo Número	IC50 (μM) CFTR Corriente entrante
26.3a	0.45
27a	0.15
28a	0.11
29	0.44
30a	0.16
30.1a	0.25
31	1.45

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse simultáneamente con, o antes o después, uno o más agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

10 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR. Los productos suministrados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el otro agente o agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el otro agente o agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo en la forma de un kit.

15 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente.

20 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, una botella dividida o un envase de lámina dividida. Un ejemplo de dicho kit es un envase blíster, como se usa típicamente para el envasado de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

25 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden reunirse en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

30 Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para uso en el

tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR, en el que el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por CFTR, en el que el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

- 5 La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR, en el que el compuesto de fórmula (I) o (Ia) se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención proporciona también otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR, en el que el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de fórmula (I) o (Ia). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR, en la que el compuesto de fórmula (I) o (Ia) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR, en el que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I) o (Ia).
- 10
- 15 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR, en la que el paciente ha tratado previamente (por ejemplo, durante 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por CFTR, en la que el paciente ha sido previamente tratado (por ejemplo, durante 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).
- 20

En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquier Realización anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más coagentes se selecciona de un agente antidiarreico, que incluye un agente de rehidratación oral; un antibiótico; y un agente antimotilidad tal como loperamida. Las combinaciones individuales específicas que pueden proporcionar beneficios de tratamiento particulares incluyen una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquier Realización anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y loperamida.

25

Ejemplos

- 30 Condiciones generales:

Los espectros de masas se adquirieron en sistemas de LC-MS, SFC-MS o GC-MS usando métodos de ionización por electroaspersión, química o por impacto con electrones a partir de una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: Sistemas de HPLC Agilent 1100 con un Espectrómetro de Masas Agilent 6110, o Micromass Platform Mass Spectrometer o Thermo LTQ Mass Spectrometer; un sistema Waters Acquity UPLC con SQD Mass Spectrometer, un sistema Waters FractionLynx HPLC con un Espectrómetro de Masas 3100, un sistema Waters UPC2 con Espectrómetro de Masas TQD o un sistema Waters Prep100 SFC-MS con Espectrómetro de Masas SQD2. $[M+H]^+$ se refiere a iones moleculares protonados de las especies químicas. Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros de Bruker AVANCE 400 MHz o de RMN de 500 MHz usando ICON-RMN, bajo control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298K, a menos que se indique lo contrario, y fueron referenciados con respecto a la resonancia del solvente.

35

40

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica. Si no se definen, los términos tienen sus significados aceptados generalmente.

45

Abreviaturas:

- 50 BOC carboxibutilo terciario
- br ancha
- CBA intercambio débil de cationes (por ejemplo, columnas Isolute® CBA de Biotage)
- d doblete
- d.e. o de exceso diastereomérico
- 55 °C °C

ES 2 628 369 T3

	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
5	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetil acetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
10	e.e. o ee	exceso enantiomérico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	horas
	HCl	Ácido clorhídrico
15	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	I R	infrarrojo
	KOtBu	t-butóxido de potasio
	LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	LDA	diisopropilamida litio
20	MeOH	metanol
	2-Me-THF	2-metiltetrahidrofurano
	MS	espectrometría de masas
	m	multiplete
	mult	multiplete
25	min	minutos
	mL or ml	mililitros
	m/z	relación masa a carga
	NaOH	hidróxido de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
30	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd-118	dicloruro de 1,1"bis(di-t-butilfosfino)ferroceno paladio
	ppm	partes por millón
	PS	soportado en polímero
	RT	temperatura ambiente
35	Rt	tiempo de retención
	s	singlete
	SCX-2	intercambio fuerte de cationes (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)

ES 2 628 369 T3

SEM-Cl	(2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
t	tripleto
T3P®	solución de 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido
5	TBAF solución de fluoruro de Tetrabutilamonio
TBS-Cl	cloruro de tert-Butildimetilsililo
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

10 Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron utilizando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

15 Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse, cuando sea apropiado, usando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de compuestos mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

20 Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden presentar el fenómeno del tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura estirada.

Si no se indica lo contrario, las condiciones analíticas de HPLC son las siguientes:

2minLC_v003

25	Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
	Temperatura de columna	50°C
	Eluyentes	A: H2O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos 0.1 % TFA
	Rata de flujo	0.8 mL/min
	Gradiente	0.20 min 5% B; 5% hasta 95% B in 1.30 min, 0.25 min 95% B

30 **10minLC_v003**

	Columna	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
	Temperatura de columna	50°C
	Eluyentes	A: H2O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos 0.1 % TFA
	Rata de flujo	0.8 mL/min
35	Gradiente	0.20 min 5% B; 5% hasta 95% B in 7.80 min, 1.00 min 95% B

2minLowpH:

	Columna:	Waters Acquity CSH 1.7 µm, 2.1 x 50mm
	Temperatura:	50°C
	Fase móvil:	A: Agua +0.1 % Ácido fórmico B: Acetonitrilo +0.1 % Ácido fórmico
40	Rata de flujo:	1.0mL/min
	Gradiente:	0.0min 5%B, 0.2-1.3min 5-98%B, 1.3-1.55min 98%B, 1.55-1.6min 98-5%B

2minLowpHv01:

ES 2 628 369 T3

Columna:	Waters Acquity CSH 1.7 μ m, 2.1 x 50mm
Temperatura:	50°C
Fase móvil:	A: Agua +0.1 % Ácido fórmico B: Acetonitrilo +0.1 % Ácido fórmico
Rata de flujo:	1.0mL/min
5 Gradiente:	0.0min 5%B, 0.2-1.55min 5-98%B, 1.55-1.75min 98%B, 1.75-1.8min 98-5%B

ES 2 628 369 T3

2minLowpHv02:

Columna:	Waters Acquity CSH 1.7 μ m, 2.1 x 50mm
Temperatura:	50°C
Fase móvil:	A: Agua +0.1% TFA B: Acetonitrilo +0.1% TFA
5 Rata de flujo:	1.0mL/min
Gradiente:	0.0min 5%B, 0.2-1.55min 5-98%B, 1.55-1.75min 98%B, 1.75-1.8min 98-5%B

2minLowpHv03:

Columna:	Waters Acquity CSH 1.7 μ m, 2.1 x 50mm
10 Temperatura:	50°C
Fase móvil:	A: Agua +0.1 % Ácido fórmico B: Acetonitrilo +0.1 % Ácido fórmico
Rata de flujo:	1.0mL/min
Gradiente:	0.0min 5%B, 0.2-1.8min 5-98%B, 1.8-2.1min 98%B, 2.1-2.3min 98%B

2minLowpHv04:

15 Columna:	Waters Acquity CSH C18 50x2.1mm
Temperatura	50°C
Fase móvil:	A: Agua +0.1 % TFA B: Acetonitrilo +0.1 % TFA
Rata de flujo:	1.0mL/min
Gradiente:	0.0min 5%B, 0.2-1.8min 5-98%B, 1.8-2.1min 98%B

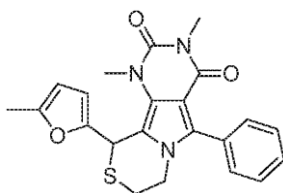
20 Preparación de compuestos finales

A menos que se indique otra cosa, el nombre químico se refiere al compuesto racémico o a la mezcla diastereomérica. El término "Enantiómero 1" se refiere al más activo de los enantiómeros separados y no indica la posición relativa del pico eluido dentro del cromatograma (donde la separación se consigue mediante SFC en las condiciones especificadas). El término "Diastereómero 1" se refiere al más activo de los diastereoisómeros separados y no indica la posición relativa del pico eluido dentro del cromatograma (donde la separación se consigue mediante SFC en las condiciones especificadas).

25

Ejemplo 1.1

1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,1H)-diona



30

A la 6-(2-mercaptoetil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4-diona (Intermedio A) (207 mg, 0.656 mmol) y triflato de bismuto (43.1 mg, 0.066 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió 5-metilfuran-2-carbaldehído (comercial) (0.065 ml, 0.656 mmol) a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50%/hexano dio el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 6.03 (1H, s), 5.99 (1H, dd), 5.88 (1H, d), 4.18-4.11 (1H, M), 4.02 – 3.97 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.03 – 2.89 (2H, m), 2.25 (3H, s).

40

LC-MS: Rt = 1.11 min; MS m/z 408.4 [M+H]⁺ Método 2minLowpH

ES 2 628 369 T3

Se llevó a cabo la separación quiral del racemato mediante cromatografía de fluido supercrítico utilizando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos enumerados a continuación:

	Fase Móvil:	50% de MeOH/50% de CO ₂
	Columna:	Chiralcel OJ-H, 250 x 10 mm, 5 µm
5	Detección:	UV a 220 nm
	Rata de flujo:	10 mL/min
	Volumen de inyección:	200 µl

Los Ejemplos 1.2 y 1.3 son enantiómeros.

Ejemplo 1.2 Enantiómero 1 de 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona:

Tiempo de retención SFC = 5.09 min.

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 6.03 (1 H, s), 5.99 (1 H, dd), 5.88 (1 H, d), 4.18 - 4.11 (1 H, m), 4.02 - 3.97 (1 H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.03 - 2.89 (2H, m), 2.25 (3H, s).

LC-MS: Rt = 1.11 min; MS m/z 408.4 [M+H]⁺ Método 2minLowpH

15 Pureza quiral 99% ee

Ejemplo 1.3 Enantiómero 2 de 1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona:

Tiempo de retención SFC = 6.82 min.

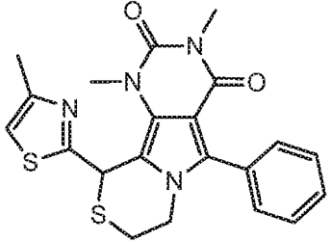
20 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 6.03 (1 H, s), 5.99 (1 H, dd), 5.88 (1 H, d), 4.18 - 4.11 (1 H, m), 4.02 - 3.97 (1 H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.03 - 2.89 (2H, m), 2.25 (3H, s).

LC-MS: Rt = 1.11 min; MS m/z 408.4 [M+H]⁺ Método 2minLowpH

Pureza quiral 99% ee

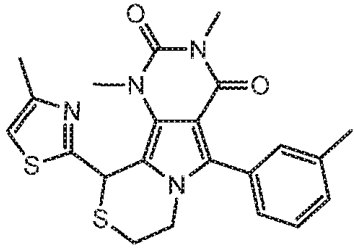
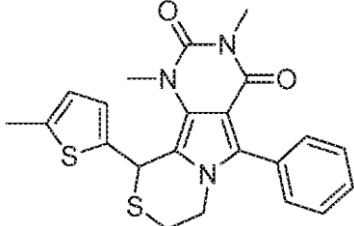
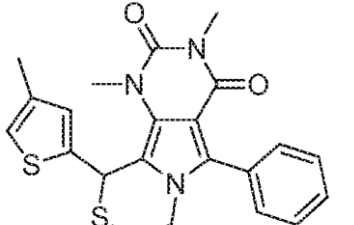
25 Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 1) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 1.1 a partir del tiol (preparación descrita más adelante) y aldehído apropiados comercialmente disponibles.

Tabla 1

Ej	Estructura	Nombre	LC-MS RMN
1.4		<p>1,3 -Dimetil-10-(4-Metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona</p>	<p>LC-MS: Rt 1.03 min; 425.4 [M+H]⁺; 2minLowpH</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>7.54-7.43 (m, 5H), 6.86 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (ddd, 1H), 2.90 (ddd, 1H), 2.46 (d, 3H)</p>

ES 2 628 369 T3

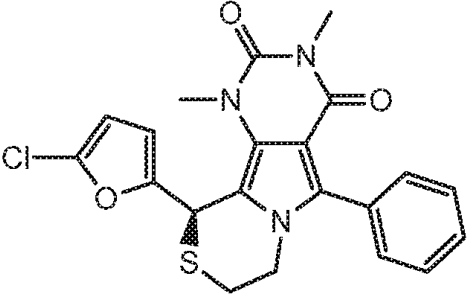
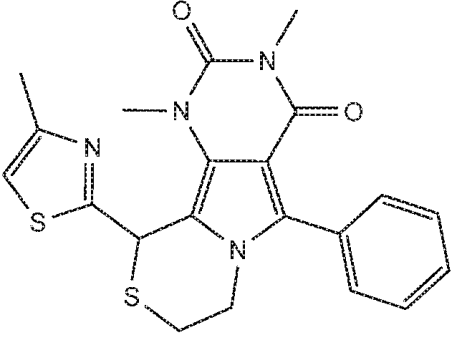
Ej	Estructura	Nombre	LC-MS RMN
1.5		10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-Dimetil- 5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS: Rt 1.13mins; 428 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; 1H RMN:(400MHz, CDCl3) δ 7.53-7.46 (3H, m), 7.44-7.41 (2H,m), 6.10 (1H, d), 5.94 (1H, dd),5.73 (1H, s), 4.24-4.17 (1H, m),4.16-4.08 (1H, m), 3.59 (3H, s),3.35 (3H, s), 3.11-3.04 (1H, m),2.87 - 2.80 (1H, m).
1.6		10-(3-Clorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS: Rt 1.12mins; 438 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; 1H RMN: (400MHz, CDCl3) δ 7.54-7.44 (5H, m), 7.28 (2H, m),7.17 (1H, s), 6.99 (1H, d), 5.73 (1H,s), 4.17-4.06 (2H, m), 3.46 (3H, s),3.35 (3H, s), 2.98-2.90 (1H, m), 2.80-2.73 (1H, m)
1.7		1,3-Dimetil-5-fenil-10-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS: Rt 1.16mins; 418.5 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH 1H RMN: (400MHz, CDCl3) δ 7.49(5H, m), 7.22 (1H, t), 7.09 (1H, d),6.99 (1H, s), 6.86 (1H, d), 5.75 (1H,s), 4.12 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.35(3H, s), 2.98 (1H, m), 2.75 (1H, m),2.37 (3H, s).
1.8		10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;	LC-MS: Rt 1.14mins; 442.4 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; 1H RMN: (400MHz, DMSO-d6) δ7.35 (1H, q), 7.29 - 7.22 (3H, m),6.41 (1H, d), 6.13 (1H, s), 6.11 (1H, dd), 4.13 - 4.07 (1H, m), 3.99 - 3.92 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.96-2.92 (2H, m), 2.36 (3H, s).

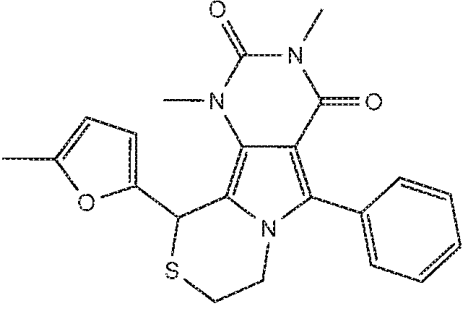
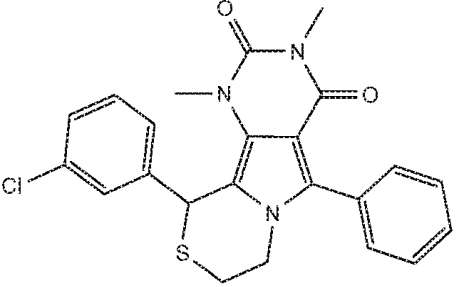
Ej	Estructura	Nombre	LC-MS RMN
1.9		1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-(m-toluidil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;	LC-MS; Rt 1.09mins; 439.4 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH; 1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ7.36 (1H, t), 7.29 - 7.19 (4H, m), 6.36 (1H, s), 4.11 - 3.99 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.30 (3H, s)
1.10		1,3-dimetil-10-(5-metiltiofen-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS Rt 1.18 min[M+H] ⁺ 424.2 (Método2minLowpH) 1H RMN (400MHz, CDCl3) δ 7.47(5H, mult), 6.86 (1H, s), 6.50 (1H,s), 5.87 (1H, s), 4.11 (2H, mult), 3.62 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.16 (1H, mult), 2.87 (1H, mult), 2.21 (3H, s).
1.11		1,3-Dimetil-10-(4-metiltiofen-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS Rt 1.30mins[M+H] ⁺ 424.3 (Método 2minLowpHv01) 1H RMN (400MHz, CDCl3) δ 7.47(5H, mult), 6.86 (1H, s), 6.51 (1H,s), 5.87 (1H, s), 4.11 (2H, mult), 3.62 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.16 (1H, mult), 2.87 (1H, mult), 2.21 (3H, s)

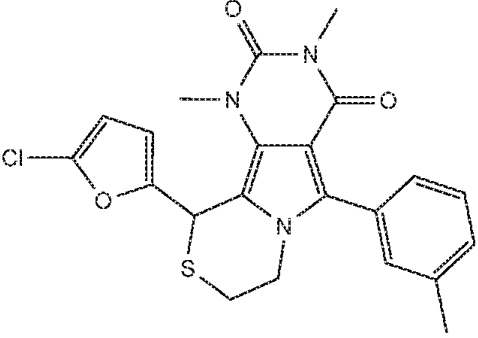
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 1.1) se prepararon mediante resolución cromatográfica SFC del racemato apropiado.

Tabla 1.1

Ej	Nombre de la estructura	LC-MS RMN SFC (Método; Rt (min); pureza quiral)

Ej	Nombre de la estructura	LC-MS RMN SFC (Método; Rt (min); pureza quiral)
1.1.1	 <p>10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona; (véanse datos de rayos X en la tabla más abajo)</p>	<p>LC-MS: Rt 1.14 min; 428 [M+H]⁺; 2minLowpH; 1H RMN: (400MHz, DMSO-d6) δ 7.47 (5H, s), 6.41 (1H, d), 6.14 (1H, s), 6.13 (1H, s), 4.14 - 4.07 (1H, m), 4.02 - 3.95 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.97-2.93 (2H, m). SFC: Co-SolventIPA + 0.1% DEA Instrument Método OJ50IPA_DEA Columna CHIRALCEL OJ-H 250 X 10 mm, 5 mic Rt 5.32 min; >99.9% ee</p>
1.1.2	 <p>Enantiómero 1 de 1,3-dimetil-10-(4-metilthiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;</p>	<p>LC-MS: Rt 1.04 min; 425.2 [M+H]⁺; 2minLowpH; 1H RMN: (400MHz, DMSO-d6) δ 7.47 (5H, m), 7.25 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.15 - 4.08 (1H, m), 4.09-3.99 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.13 - 3.08 (1H, m), 3.04-2.99 (1H, m), 2.31 (3H, s). SFC: Columna: Chiralcel OJ-H 250 x10mm,5 um Fase móvil: 50% metanol + 0.1% DEA/ 50% CO2 Flujo: 10 ml/min Detección: UV a 220 nm Rt 4.99 min; >99% ee</p>

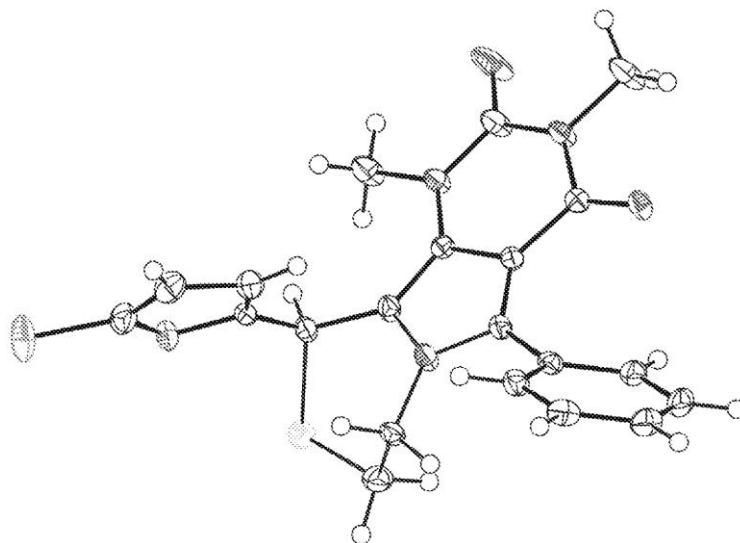
Ej	Nombre de la estructura	LC-MS RMN SFC (Método; Rt (min); pureza quiral)
1.1.3	 <p>Enantiómero 1 de 1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;</p>	<p>LC-MS: Rt 1.12min; 408.2 [M+H]⁺; 2minLowpH; 1H RMN: (400MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (5H, s), 6.05 (1H, s), 5.98 (1H, d), 5.86 (1H, d), 5.16 - 4.10 (1H, m), 4.02 - 3.94 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.01 - 2.87 (2H, m), 2.26 (3H, s). SFC: Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um Fase móvil: 50% metanol / 50% CO2 Flujo: 10 ml/min Detección: UV a 220 nm Columna temp:35 °C Berger Minigram sistema 2 Rt 5.09 min; >99.9% ee</p>
1.1.4	 <p>Enantiómero 1 de 10-(3-Clorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;</p>	<p>LC-MS: Rt 1.19 min; 438.2 [M+H]⁺; 2minLowpH; 1H RMN: (400MHz, DMSO-d6) δ 7.52 - 7.45 (5H, m), 7.39 - 7.30 (3H, m), 7.00 (1H, d), 6.17 (1H, s), 4.15 (1H, dt), 3.98 - 3.90 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.91 - 2.75 (2H, m) SFC: Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 um a35°C Fase móvil: 50% Isopropanol / 50% CO2 Flujo: 10 ml/min Detección: UV a 220 nm Sistema: Berger Minigram SFC1 Rt 7.88 min; >99.9% ee</p>

Ej	Nombre de la estructura	LC-MS RMN SFC (Método; Rt (min); pureza quiral)
1.1.5	 <p data-bbox="352 696 852 808">Enantiómero 1 de 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;</p>	<p data-bbox="874 344 1251 371">LC-MS: Rt 1.19 min; 442.4 [M+H]⁺;</p> <p data-bbox="874 394 1011 421">2minLowpH;</p> <p data-bbox="874 443 1369 501">1H RMN: (400MHz, DMSO-d6) δ 7.35 (1H, q),</p> <p data-bbox="874 524 1369 696">7.29 - 7.22 (3H, m), 6.41 (1H, d), 6.13 (1H, s), 6.11 (1H, dd), 4.13 - 4.07 (1H, m), 3.99 - 3.92 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.96-2.92 (2H, m), 2.36 (3H, s).</p> <p data-bbox="874 719 1369 777">SFC: Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10mm, 5</p> <p data-bbox="874 799 911 826">um</p> <p data-bbox="874 848 1342 875">Fase móvil: 40% metanol + 0.1% DEA/60%</p> <p data-bbox="874 898 927 925">CO₂</p> <p data-bbox="874 947 1046 974">Flujo: 10 ml/min</p> <p data-bbox="874 996 1139 1023">Detección: UV a 220 nm</p> <p data-bbox="874 1046 1123 1072">Rt 7.34min; >99.9% ee</p>

Ejemplo 1.1.1

Cristalografía de rayos X

5 La esteoquímica absoluta de (R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona se confirmó por cristalografía de rayos X:



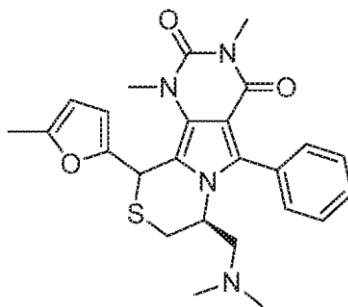
ES 2 628 369 T3

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de la estructura

	Fórmula empírica	C ₂₁ H ₁₈ Cl N ₃ O ₃ S	
	Peso de la fórmula	427.89	
	Temperatura	100(2) K	
5	Longitud de onda	1.54178 Å	
	Sistema de cristal	Ortorrómico	
	Grupo espacial	P212121	
	Dimensiones de las celdas unitarias	a = 7.1030(10) Å	α = 90°
		b = 11.330(2) Å	β = 90°
10		c = 23.851(4) Å	γ = 90°
	Volumen	1919.5(5) Å ³	
	Z	4	
	Densidad (calculada)	1.481 g/cm ³	
	Coefficiente de absorción	3.030 mm ⁻¹	
15	F(000)	888	
	Tamaño de cristal	0.31 x 0.14 X 0.03 mm ³	
	Rango Theta para la recopilación de datos	3.71 a 68.36°	
	Rangos del índice	-8 ≤ h ≤ 8, -13 ≤ k ≤ 13, -28 ≤ l ≤ 28	
	Reflexiones recogidas	40374	
20	Reflexiones independientes	3517 [R(int) = 0.0389]	
	Completa a theta = 68.36°	99.9 %	
	Corrección de la absorción	Semiempírico de equivalentes	
	Max. y min. transmisión	0.9146 y 0.4535	
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
25	Datos/restricciones/parámetros	3517 / 68 / 273	
	Bondad de ajuste en F ²	1.040	
	Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0240, wR2 = 0.0635	
	Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0243, wR2 = 0.0637	
	Parámetro de estructura absoluta	0.010(10)	
30	Dif. más grande pico y agujero	0.190 y -0.225 e.Å ⁻³	

Ejemplo 2.0

7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



Se combinaron (S)-6-(1-(dimetilamino)-3-mercaptopropan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio B) (370 mg, 0.993 mmol), 5-metilfural (0.109 mL, 1.093 mmol) y triflato de bismuto (65.2 mg, 0.099 mmol) en tolueno (15 mL) y se calentó la mezcla a 100°C durante 1 hora 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO₃ (ac) y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10-50%/hexano proporcionó una mezcla diastereomérica de 7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenilo-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona (Ejemplo 2.0).

Los diastereoisómeros se separaron en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto listado a continuación:

Fase móvil: 20% (MeOH +0.1 % DEA)/ 80% CO₂
 Columna: Chiralcel OJ-H 250 mm X 10 mm X 5 µm
 15 Detección: UV a 220 nm
 Rata de flujo: 10 mL/min

Ejemplo 2.1 Diastereómero 1 de 7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

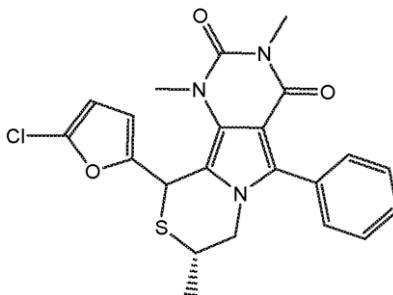
Tiempo de Retención SFC = 8.42 min (segundo pico eluido)

20 LC-MS: Rt 0.75 min; MS 465.6 m/z [M+H] Método 2minLowpHv01

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.33 (5H, mult), 5.96-5.83 (3H, mult), 4.58 (1 H, dddd), 3.55 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.18 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 2.77 (1H, mult), 2.32 (3H, s), 2.22 (1 H, dd), 1.89 (6H, s).

Ejemplo 3.0

25 (8S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3,8-trimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(S)-6-(2-Mercaptopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio E) (200 mg 0.61 mmol) a un vial de microondas (0.5-2 mL) equipado con una barra agitadora. Al vial se añadió tolueno (2 ml) seguido de triflato de bismuto (38 mg, 0.061 mmol) y 5-clorofurano-2-carbaldehído (87 mg, 0.67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 15 min y después se redujo a vacío. El residuo resultante se sometió a partición entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite. El aceite marrón se disolvió en el volumen mínimo más pequeño de DCM y se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc 0-40% en isohexano para proporcionar una mezcla diastereomérica de (8S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3,8-trimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-

pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona en forma de un sólido blanco amarillo pálido. LCMS Rt 1.32 min; MS m/z 442 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01). Los diastereoisómeros se separaron en las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos enumerados a continuación:

5 Fase móvil: 50% de isopropanol/50% de CO₂

Columna: Chiralpak IB, 250 x 10 mm, 5 μm

Flujo: 10 ml/min

Ejemplo 3.1:

10 Diastereoisómero 1 de (8S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3,8-trimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Tiempo de retención SFC = 2.45 min

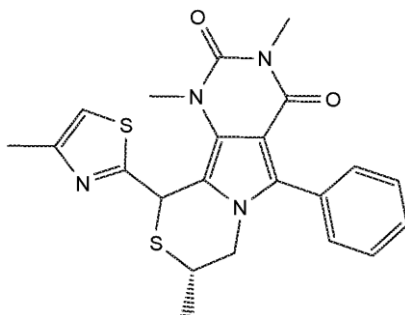
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.53-7.49 (3H, m); 7.44-7.41 (2H, m); 6.13 (1H, d); 5.93 (1H, dd); 5.76 (1 H, s con división); 4.19 (1 H, dd); 3.74 (1 H, dd); 3.54 (3H, s); 3.37-3.29 (1 H, m); 3.28 (3H, s); 1.17 (3H, d). LC-MS Rt 1.31 min; MS m/z 442 [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv01)

15 >99% de

Ejemplo 3.2 Diastereoisómero 2 de (8S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3,8-trimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Tiempo de retención SFC 4.35 min

Ejemplo 3.3

20 (8S)-1,3,8-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



La mezcla diastereoisomérica se preparó de forma análoga al Ejemplo 3.0 a partir de (S)-6-(2-mercaptopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio E) y el aldehído apropiado.

25 LCMS: Rt 1.19/1.22 min; MS m/z 439 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

Los diastereoisómeros se separaron en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título;

Muestra 110 mg en 3 ml de EtOH + 1,5 ml de THF

Columna: Chiralpak IB, 250 x 10 mm, 5 μm

30 Fase móvil: 35% de metanol/65% de CO₂

Flujo: 10 ml / min

Ejemplo 3.3a: Diastereoisómero 1 de (8S)-1,3,8-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona >99% de

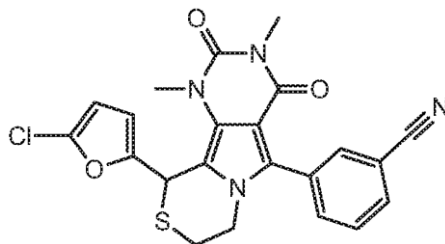
Tiempo de Retención SFC: Rt 3.71

35 LC-MS: Rt 1.18 min; EM 439 m/z [M+H] Método 2minLowpHv01

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.41 (5H, m); 6.84 (1H, s); 6.02 (1H, s); 4.22 (1H, dd) 3.79 (1 H, dd); 3.60 (3H, s); 3.51-3.42 (1 H, m); 3.35 (3H, s); 2.45 (3H, s); 1.17 (3H, d).

Ejemplo 3.4

3-(10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il) benzonitrilo



- 5 Una suspensión que comprende 3-(6-(2-mercaptoetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-5-il)benzonitrilo (Intermedio G) (150 mg, 0.441 mmol), 5-clorofurano-2-carbaldehído (57.5 mg, 0.441 mmol) y triflato de bismuto (28.9 mg, 0.044 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 100°C durante 10 minutos utilizando radiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. La purificación se llevó a cabo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-45% de EtOAc en isohexano. La fracción relevante se combinó y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo pálido. Se añadió éter dietílico (5 ml) al aceite para dar un sólido blanco. El sólido se aisló por filtración por succión para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: Rt 1,22 in, [M+H]⁺ 453,4. Método 2minLowpHv01.

¹H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 (1H, d), 7.72 (2H, m), 7.64 (1H, t), 6.13 (1H, d), 5.98 (1H, dd), 5.74 (1H, s), 4.19 (1H, m), 4.11 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, m), 2.87 (1 H, m).

- 20 La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos listados a continuación:

Fase móvil: 35% de MeOH/65% de CO₂

Columna: Chirapak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm

Detección: UV a 220 nm

Rata de flujo: 10 mL/min

- 25 Los ejemplos 3.5 y 3.6 son enantiómeros.

Ejemplo 3.5: Enantiómero 1 de 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo Tiempo de retención SFC = 4,12 min.

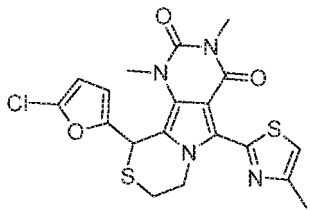
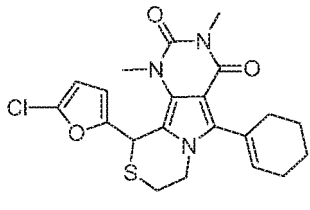
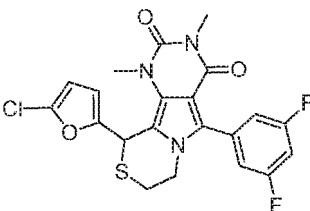
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 (1 H, d), 7.72 (2H, mult), 7.64 (1 H, t), 6.13 (1 H, d), 5.98 (1 H, d), 5.73 (1H, s), 4.23-4.06 (2H, mult), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1 H, mult), 2.87 (1H, mult).

- 30 **Ejemplo 3.6:** Enantiómero 2 de 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido [4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4] tiazina-5-il)benzonitrilo Tiempo de retención SFC = 4.88 min.

¹H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.78 (1 H, d), 7.72 (2H, mult), 7.64 (1 H, t), 6.13 (1 H, d), 5.98 (1 H, d), 5.74 (1H, s), 4.24-4.07 (2H, mult), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1 H, mult), 2.87 (1H, mult).

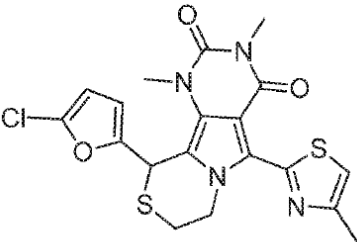
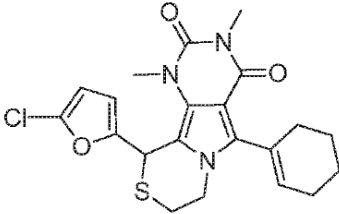
- 35 Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 3) se prepararon de forma análoga al Ejemplo 3.4 reemplazando el Intermedio G por el compuesto de partida apropiado (preparado por un Método similar al Intermedio G del Intermedio F y el compuesto de halo apropiado en el paso 1) y el aldehído comercialmente disponible:

Tabla 3

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS RMN
3.7		10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3- dimetil-5-(4-metiltiazol-2- il)-7,8-dhidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS: Rt 1.26mins; 449.4 [M+H] ⁺ ; 2minLowpHv01; 1H RMN: (400MHz, CDCl ₃) δ 7.22 (1H, s), 7.61 (2H, d), 5.73 (1H, s), 4.79 (1H, m), 4.54 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.23 (1H, m), 2.94 (1H, m), 2.60 (3H, s).
3.8		10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1,3-dimetil-7,8-dhidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS: Rt 1.35 mins; 432.5/434.5 [M+H] ⁺ ; 2minLowpHv01 1H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.06 (1H, d), 5.86-5.78 (2H, m), 5.64 (1H, s), 4.30 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.85 (1H, dt), 2.74-2.07 (4H, m), 1.91-1.79 (2H, m), 1.78-1.66 (2H, m).
3.9		10-(5-Clorofuran-2-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,3-dimetil-7,8-dhidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona	LC-MS: Rt 1.33 mins; 464.5/466.5[M+H] ⁺ ; 2minLowpHv01 1H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.01-6.90 (3H, m), 6.11 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.71 (1H, s), 4.19 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.10 (1H, ddd), 2.85 (1H, ddd).

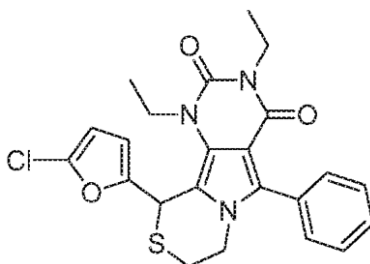
- 5 Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 3.1) se prepararon análogamente al Ejemplo 3.4 reemplazando (Intermedio G) con el compuesto de partida apropiado (preparado por un Método similar al Intermedio G del Intermedio F y el compuesto de halo apropiado en la etapa 1) y el aldehído comercialmente disponible. Los racematos resultantes se separaron mediante resolución cromatográfica SFC para producir enantiómeros individuales.

Tabla 3.1

Ej.	Nombre de estructura	LCMS RMN SFC
3.1.1	 <p data-bbox="371 629 1007 712">Enantiómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona</p>	<p data-bbox="1007 353 1535 409">LC-MS: Rt 1.23mins 449.4 [M+H]⁺; 2minLowpHv01</p> <p data-bbox="1007 439 1535 544">1H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.14 (1H, s), 6.11 (1H, mult), 6.01 (1H, mult), 5.73 (1H, s), 4.66 (2H, mult), 3.59 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.15 (1H, mult), 2.92 (1H, mult), 2.54 (3H, s).</p> <p data-bbox="1007 551 1535 607">SFC: Column: Chiralpak IB 250 x 10 mm, 5 um a 35 deg C</p> <p data-bbox="1007 613 1535 669">Mobile phase: 40 % Methanol / 60 % CO₂ Flow: 10 ml/min</p> <p data-bbox="1007 676 1535 732">Detection: UV a 220 nm Rt: 5.98min >99% ee</p>
3.1.2	 <p data-bbox="371 1084 1007 1167">Enantiómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona</p>	<p data-bbox="1007 806 1535 862">LC-MS: Rt 1.35 mins; 432.5/434.5 [M+H]⁺; 2minLowpHv01</p> <p data-bbox="1007 869 1535 996">1H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 6.06 (1H, d), 5.86-5.78 (2H, m), 5.64 (1H, s), 4.30 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.10 (1H, m), 2.85 (1H, dt), 2.74-2.07 (4H, m), 1.91-1.79 (2H, m), 1.78-1.66 (2H, m).</p> <p data-bbox="1007 1025 1535 1081">SFC: Column: Chiralpak IB 250 x 10 mm, 5 um a 35 deg C</p> <p data-bbox="1007 1088 1535 1144">Mobile phase: 25% Methanol / 75% CO₂ Flow: 10 ml/min</p> <p data-bbox="1007 1151 1535 1207">Detection: UV a 220 nm Rt: 5.10min > 99% ee</p>

Ejemplo 4.1

5 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dietil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



10 1,3-dietil-6-(2-mercaptoetil)-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio H) (329 mg, 0.958 mmol), 5-clorofurfural (138 mg, 1.054 mmol) y triflato de bismuto (62.9 mg, 0.096 mmol) fueron combinados en tolueno (volumen: 10 mL) y la mezcla se calentó a 95°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO₃ (ac) y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una fritta hidrófoba y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de sílice de 10 g y el gradiente del sistema se eluyó de 10-60% de EtOAc/hexano. El producto eluyó a 20-30% EtOAc/hexano, las fracciones se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con Et₂O/hexano y el precipitado se recogió por filtración para producir el compuesto del título en

15 forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.41 (5H, m), 6.10 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.48 (1H, s), 4.39 (1H, ddd), 4.17 (2H, m), 4.02 (2H, q), 3.60 (1H, ddd), 3.08 (1H, ddd), 2.84 (1H, ddd), 1.35 (3H, t), 1.21 (3H, t).

LC-MS Rt 1.37 min; MS 456.4 m/z [M+H] (Método 2minLowpHv01)

- 5 La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos listados a continuación:

Fase móvil: 45% de MeOH/55% de CO₂

Columna: SFC Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 µm de diámetro a 35°C

Detección: UV a 220 nm

- 10 Rata de flujo: 10 mL/min

Ejemplo 4.2: Enantiómero 1 de 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dietil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Tiempo de retención SFC = 5.00 min.

LC-MS: Rt 1.41 min; MS 456.2 m/z [M+H] Método 2minLowpHv01

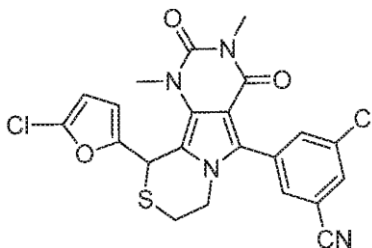
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.41 (5H, m), 6.10 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.48 (1H, s), 4.39 (1H, ddd), 4.17 (2H, m), 4.02 (2H, q), 3.60 (1H, ddd), 3.08 (1H, ddd), 2.84 (1H, ddd), 1.35 (3H, t), 1.21 (3H, t).

Enantiómero 2 de 10-(5-Clorofuran-2-il)-1,3-dietil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Tiempo de retención SFC = Se aisló también a 6.88 min.

- 20 **Ejemplo 5**

3-Cloro-5-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il) benzonitrilo

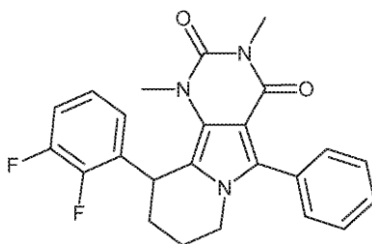


- 25 3-Cloro-5-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (Intermedio GA) (146 mg, 0.237 mmol), 5-clorofurano-2-carbaldehído (34.0 mg, 0.260 mmol) y triflato de bismuto (III) (31.0 mg, 0.047 mmol) se suspendieron en tolueno (Volumen: 2.5 ml). La reacción se calentó después a 100°C bajo irradiación de microondas durante 3 horas. La mezcla de reacción se suspendió en MeOH (50 mL) y se adsorbió sobre sílice. El residuo se purificó mediante columna ISCO SiO₂ 12 g Redisep Rf eluyendo con EtOAc/hexano al 20%. Las fracciones se combinaron y se evaporaron para proporcionar una goma amarilla pálida. La goma se disolvió en Et₂O (30 mL) y se añadió iso-hexano (30 mL) para proporcionar una suspensión. El solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

- 30 LC-MS Rt 1.32 min; MS m/z 487.1/489.1/491.1 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.13 (1H, d), 5.98 (1H, d), 5.72 (1H, s), 4.19 (1H, dt), 4.10 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, ddd), 2.87 (1H, dt).

Ejemplo 6.1

10-(2,3-Difluorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1: 10-(2,3-Difluorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio I) (180 mg, 0.586 mmol), 1-bromo-2,3-difluorobenceno (comercialmente disponible) (0.851 mL, 0.761 mmol) y N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (comercialmente disponible) (0.251 mL, 1.171 mmol) se combinaron en DMA (2.5 mL) y la mezcla se roció con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió entonces [1,1'-Bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (disponible en el mercado) (38.2 mg, 0.059 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 110°C durante 6 horas más. Se añadieron otras porciones de 1-bromo-2,3-difluorobenceno (0.085 mL, 0.761 mmol) y [1,1'-Bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (38.2 mg, 0.059 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 5 horas más. Se añadieron [1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (38.2 mg, 0.059 mmol) y 1-bromo-2,3-difluorobenceno (0.085 mL, 0.761 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 6 horas más. Se añadió más [1,1'-Bis(di-tert-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (38.2 mg, 0.059 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 6 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 15% en isohexano proporcionó el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

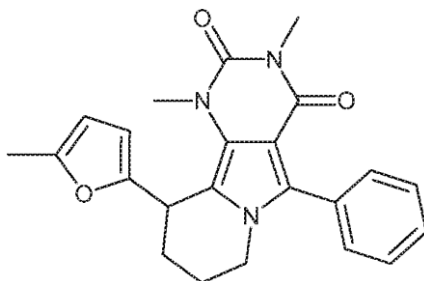
Etapa 2: 10-(2,3-Difluorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

10-(2,3-Difluorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (etapa 1), (40 mg, 0.095 mmol), paladio al 10% en peso sobre carbono activado (10 mg, 9.54 µmol) y formiato de amonio (30.1 mg, 0.477 mmol) se suspendieron en EtOH (5 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 19 horas, añadiendo un 10% en peso adicional de paladio sobre carbono activado (10 mg, 9.54 µmol) después de 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cartucho de Celite® (material de filtro) (10 g), enjuagando los residuos con MeOH. Los filtrados se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida para dar el producto del título como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.34 (m, 5H), 7.01 (m, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 6.33 (t, 1 H), 5.08 (dd, 1H) 4.02 (ddd, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 3.24 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (ddd, 1H), 1.73 (m, 1H) , 2H);

LC-MS Rt 1.29 min [M+H]⁺ 422 (Método 2minLC_v003).

Ejemplo 6.2

1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



35

Etapa 1: 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona.

1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio I), 2-bromo-5-metilfurano (comercialmente disponible) (390 mg, 2.421 mmol), acetato de paladio (disponible comercialmente) (36.2 mg, 0.161 mmol), tetrafluorohidrobórato de tri-tert-butilfosfina (disponible comercialmente) (94 mg, 0.323 mmol) y N-ciclohexil-N-metilciclohexilamina (comercialmente disponible) (0.691 mL, 3.23 mmol) se combinaron en dimetil acetamida (4 mL) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 30 min. La mezcla se calentó entonces a 120°C durante 15 horas bajo

40

irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20% en isohexano, proporcionó 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-
5 a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona.

Se añadió 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (Etapa 1) (411 mg, 1.061 mmol), paladio al 10% en peso sobre carbono activado (113 mg, 0.106 mmol) y formiato de amonio (669 mg, 10.61 mmol) en EtOH (30 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Una porción adicional de paladio al 10% en peso se añadió sobre carbono activado (113 mg, 0.106 mmol) y el calentamiento continuó a 50°C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cartucho de Celite® (material de filtro) (10 g), aclarando el residuo con MeOH. Los filtrados se evaporaron a presión reducida. El residuo se recogió en un pequeño volumen de MeOH y los sólidos se precipitaron por adición de éter dietílico. Las sales se eliminaron por filtración y se enjuagaron con éter dietílico. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20% en isohexano. La precipitación de EtOAc/isohexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 5.84 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.03 (dt, 1 H), 3.72 (td, 1 H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (m, 1 H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.17 min [M+H]⁺ 390.5 (Método 2minLowpH).

La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos listados a continuación:

25 Fase móvil: 40% MeOH / 60% CO₂
 Columna: Chiralpak AS - H, 250 x 10 mm, 5 μm
 Detección: UV a 220 nm
 Rata de flujo: 10 ml/min
 Volumen de inyección: 200 μl

30 Los Ejemplos 6.3 y 6.4 son enantiómeros.

Ejemplo 6.3: (R)-1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona:

Tiempo de retención SFC = 8.35 min.

35 1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 5.84 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.03 (st, 1 H), 3.72 (td, 1 H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (m, 1 H), 2.29 (s, 3H), 2.08(m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.17 min MS m/z 390.5 [M+H] (Método 2minLowpH).

Pureza quiral 99% ee

Ejemplo 6.4: (S)-1,3-Dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona:

40 Tiempo de retención SFC = 7.12 min.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 5.84 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.03 (st, 1 H), 3.72 (td, 1 H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.39 (m, 1 H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.17 min MS m/z 390.5 [M+H] (Método 2minLowpH).

Pureza quiral 99% ee

45 Cristalografía de rayos X

La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se confirmó por cristalización de rayos X de (S)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona.

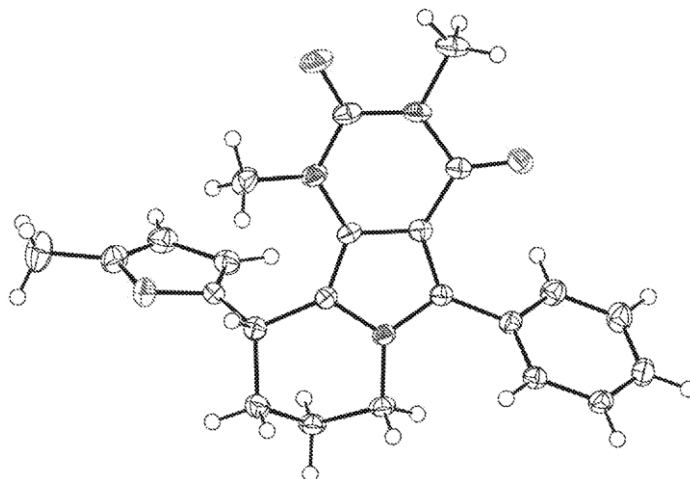


Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de la estructura

	Fórmula empírica	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃
	Peso de la fórmula	389,44
5	Temperatura	100 (2) K
	Longitud de onda	1,54178 Å
	Sistema de cristal	Ortorrómbico
	Grupo espacial	P212121
	Dimensiones de celdas unitarias	a = 6.391 (2) Å α = 90°.
10		b = 7.731 (2) Å β = 90°.
		c = 40.480(11) Å γ = 90°.
	Volumen	2000.1(10) Å ³
	Z	4
	Densidad (calculada)	1.293 Mg/m ³
15	Coeficiente de absorción	0.703 mm ⁻¹
	F(000)	824
	Tamaño de cristal	0.30 x 0.14 x 0.07 mm ³
	RangoTheta para recopilación de datos	2.18 to 68.18°.
	Rangos del índice	-7<=h<=7, -9<=k<=9, -48<=l<=48
20	Reflexiones recogidas	39930
	Reflexiones independientes	3651 [R(int) = 0.0412]
	Completa a theta = 68.18°	100.0 %
	Corrección de la absorción	Semiempírico de equivalentes
	Max. y min. Transmisión	0.9525 y 0.8169
25	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²
	Datos/restricciones/parámetros	3651 / 0 / 265
	Bondad de ajuste en F ²	1.111
	Los índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0295, wR2 = 0.0753

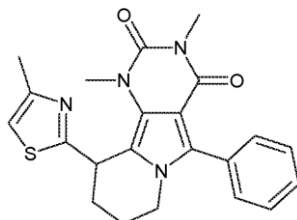
Índices R (todos los datos) R1 = 0.0297, wR2 = 0.0754

Parámetro de estructura absoluta 0.05(17)

Dif. más grande pico y agujero 0.188 y -0.175 e.Å⁻³

Ejemplo 6.5

- 5 1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1: 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

- Se añadió 4-metil-2-tributylestanil-tiazol (Intermedio J) (491 mg, 1.265 mmol) a una suspensión de ácido trifluoro metanosulfónico 2,4-dimetil-1,3-dioxo-9-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidro-2,4,8a-triaza-fluoren-5-il éster (Intermedio K) (480 mg, 1.054 mmol), cloruro de litio (4.47 mg, 0.105 mmol), yoduro de cobre (I) (20.07 mg, 0.105 mmol) y PdCl₂(dppf) (77 mg, 0.105 mmol) en THF (12 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 2 horas. Se añadió 4-metil-2-tributylestanil-tiazol (Intermedio J) (491 mg, 1.265 mmol) y la mezcla se continuó a reflujo durante 2 horas, luego se añadió 4-metil-2-tributylestannil-tiazol (Intermedio J) (491 mg, 1.265 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄OH acuoso diluido, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH/Et₂O y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 50% en hexano. La trituration con Et₂O y la recogida por filtración proporcionó 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona en forma de un sólido amarillo pálido.

Etapa 2: 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

- Se combinaron 1,3-Dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (de la Etapa 1) (174 mg, 0.430 mmol), Pd/C (comercialmente disponible) (45.8 mg, 0.043 mmol) y formiato de amonio (271 mg, 4.30 mmol) en EtOH (8 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 días. Se añadieron otras porciones de Pd/C (45.8 mg, 0.043 mmol) y formiato de amonio (271 mg, 4.30 mmol) según se requiriera para asegurar la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cartucho de Celite[®] (material de filtro) (10 g), aclarando el residuo con MeOH. Los filtrados se evaporaron a presión reducida. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo desde EtOAc al 50% en hexano hasta EtOAc al 80% en hexano. La precipitación de Et₂O/hexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

- 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.45 (m, 5H), 6.78 (d, 1 H), 5.14 (dd, 1 H), 4.10 (ddd, 1 H), 3.75 (ddd, 1 H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (d, 3H), 2.32 (m, 1 H), 1.88 (m, 2H).

LC-MS Rt 1.03 min [M+H]⁺ 407.5 (Método 2minLowpH)

La separación quiral del racemato mediante Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos listados a continuación:

- Fase móvil: 50% IPA + 0.1% DEA/50% CO₂
- 40 Columna: Chiralpak ID, 250 x 10 mm, 5 μm
- Detección: UV a 220 nm
- Rata de flujo: 10 mL/min
- Volumen de inyección: 200 μl

Los Ejemplos 6.6 y 6.7 son enantiómeros.

- 45 **Ejemplo 6.6:** (R)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-

2,4(1H,3H)-diona:

Tiempo de retención SFC = 8.21 min.

$^1\text{H RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.45 (m, 5H), 6.78 (d, 1 H), 5.14 (dd, 1 H), 4.10 (ddd, 1 H), 3.75 (ddd, 1 H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.59 (m, 1 H), 2.48 (d, 3H), 2.32 (m, 1 H), 1.88 (m, 2H);

5 LC-MS Rt = 1.03 min MS m/z 407.5 [M+H] (Método 2minLowpH).

Pureza quiral >99% ee

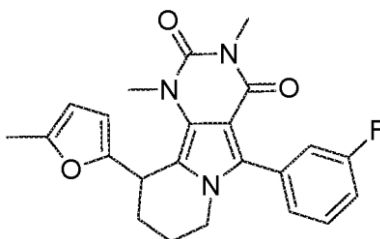
Ejemplo 6,7: (S)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona:

Tiempo de retención SFC = También se aisló a 4.75 min.

10 Pureza quiral > 99% ee

Ejemplo 7.1

5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



15 A una suspensión en agitación de 2-metilfuran (31.1 mg, 0.379 mmol) y 5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio L) (100 mg, 0.291 mmol) en MeCN (2912 μL) se añadió cloruro de oro (III) (8.83 mg, 0.029 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la suspensión blanca formó una solución de color marrón oscuro. La reacción se dejó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, después se diluyó con DCM (10 mL) y agua (10 mL). La solución bifásica se hizo pasar a través de un separador de fases, después se concentró a vacío para proporcionar un aceite marrón. El residuo se purificó usando el Agilent Prep. System (50-98%, pH bajo) hasta el compuesto del título como un sólido blanquecino.

20 LC-MS Rt 1.33 min; MS m/z 408.6 [M+H]⁺; Método 2minlowpHv01.

Los Ejemplos 7.2 y 7.3 son enantiómeros.

25 La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos enumerados a continuación:

Fase móvil: 30% MeOH/70% CO_2

Columna: 2 x Chiralpak ID acoplado 250 x 10 mm, 5 μm a 35°C

Detección: UV a 220 nm

30 Rata de flujo: 10 mL/min

Ejemplo 7.2: Enantiómero 1 de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a] indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Tiempo de retención SFC = 14.40 min:

35 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (1H, q), 7.26-7.22 (1H, m), 7.19-7.11 (2H, m), 5.85 (1 H, d), 5.63 (1 H, d), 4.77 (1 H, t), 4.06-3.99 (1 H, m), 3.77-3.69 (1 H, m), 3.48 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.44-2.37 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.13-2.04 (1H, m), 1.95-1.79 (2H, m).

LC-MS Rt 1.30 min; MS m/z 408.4 [M+H]⁺; (Método)2minlowpHV01.

>99% ee

40 **Ejemplo 7.3:** Enantiómero 2 de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a] indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Tiempo de retención SFC = También se aisló a 13.07 min:

>99% ee

- 5 Los siguientes ejemplos listados se prepararon de manera similar al Ejemplo 7, reemplazando a la 5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio L) con el material de partida apropiado (ya sea Intermedio La o Intermedio Lb). Las mezclas de diastereómeros se resolvieron por resolución cromatográfica SFC en las condiciones listadas para proporcionar los compuestos del título.

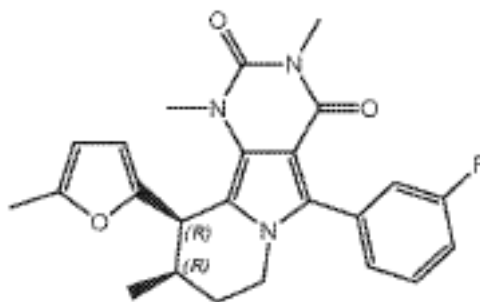
Ejemplo 7.4:

- 10 (9R,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o

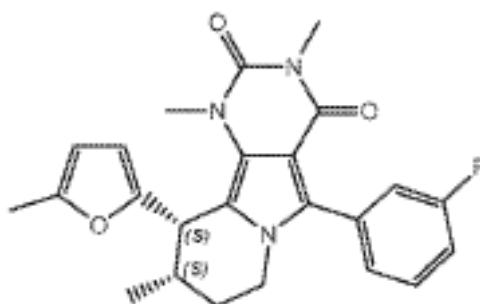
(9R,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o

(9S,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o

- 15 (9S,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

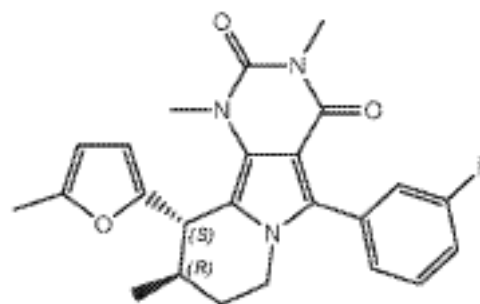


- (9R,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o

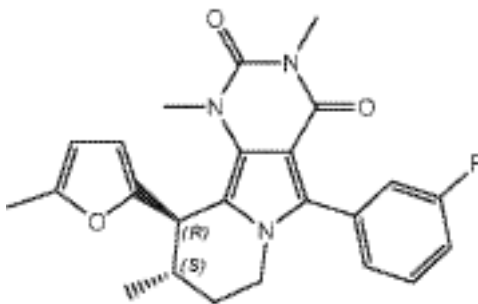


20

- (9R,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



(9S,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



5 (9S,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C

Fase móvil: 25% de isopropanol/75% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

10 Detección: UV a 220 nm

Diastereómero 1 de 5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona,

Rt = 4.49 min

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (1 H, mult), 7.26 (1 H, mult), 7.20-7.12 (2H, mult), 5.85 (1 H, d), 5.61 (1 H, d), 4.38 (1 H, mult), 3.96-3.81 (2H, mult), 3.45 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.54 (1 H, mult), 2.29 (3H, s), 2.06 (1 H, mult), 1.64-1.58 (1 H, mult), 1.26 (3H, d). LC-MS Rt 1.34 min [M+H]⁺ 422.2 (Método 2minLowpHv01).

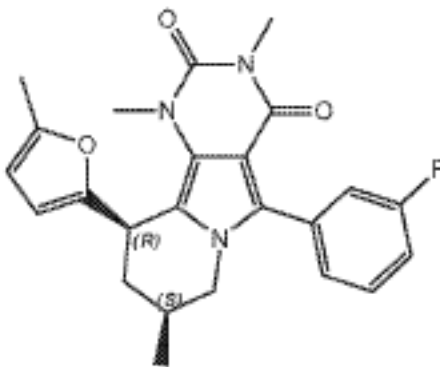
Ejemplo 7.5a y 7.5b

20 (8R,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

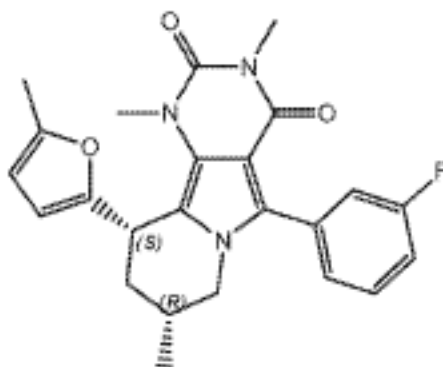
(8S,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

(8R,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

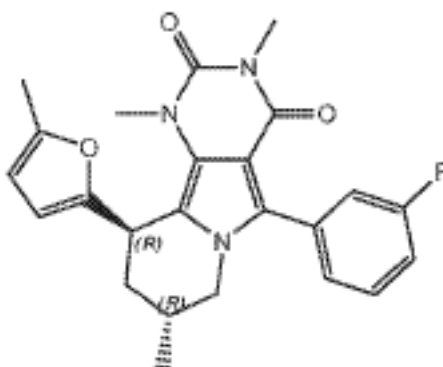
25 (8S,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



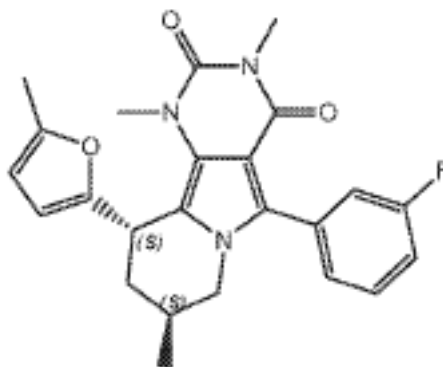
(8R,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



(8S,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



- 5 (8R,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o



(8S,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

- 10 Condiciones de separación:

Columna: 2 Chiralcel acoplado OD-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 °C

Fase móvil: 15% de metanol/85% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

- 15 **Ejemplo 7.5a:** Diastereómero 1 de 5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona,

R_t = 11.80 min

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (1 H, m), 7.23 (1 H, d), 7.15 (2H, m), 5.83 (1 H, dd), 5.58 (1 H, dd), 4.76 (1 H, d), 3.95 (1 H, dd), 3.46 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.27 (1 H, br t), 2.34 (1 H, d), 2.29 (3H, s), 2.06

(1 H, m), 1.79 (1 H, td), 1.00 (3H, d).

LC-MS Rt 1.35 min [M+H]⁺ 422.3 (Método 2minLowpHv01)

Ejemplo 7.5b: Diastereómero 2 de 5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona,

5 Rt = 13.82 min

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (1 H, m), 7.20 (1 H, d), 7.15 (2H, m), 5.87 (1 H, dd), 5.72 (1 H, dd), 4.68 (1 H, t), 3.83 (1 H, dq), 3.47 (1 H, br t), 3.35 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.52 (1 H, m), 2.29 (3H, s), 2.01 (1 H, m), 1.68 (1 H, m), 1.03 (3H, d)

LC-MS Rt 1.34 min [M+H]⁺ 422.4 (Método 2minLowpHv01)

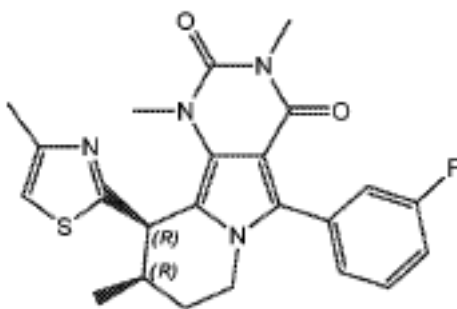
10 **Ejemplo 7.6:**

(9R,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o

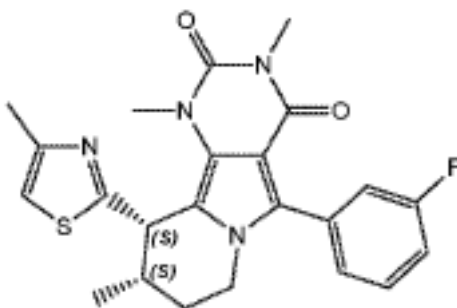
(9S,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o

15 (9R,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o

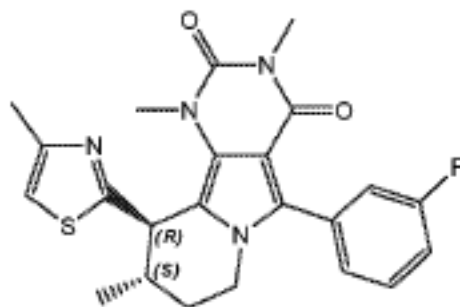
(9S,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



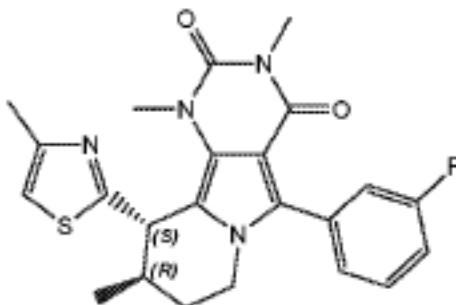
20 (9R,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o



(9S,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



(9R,10S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



- 5 (9S,10R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD 250 x 10 mm, 5 μ m a 35.2°C

Fase móvil: 25% de metanol/75% de CO₂

- 10 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

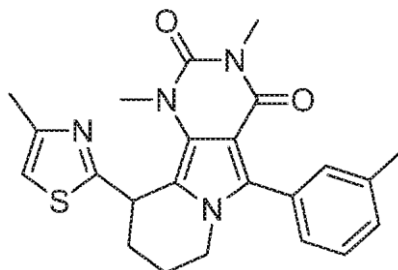
Diastereómero 1 de 5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Rt = 4.22 min

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (1 H, mult), 7.26 (1 H, d), 7.21-7.14 (2H, mult), 6.82 (1 H, s), 5.09 (1 H, d), 4.19 (1H, dd), 3.79 (1H, td), 3.47 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.49-2.40 (4H, mult), 2.06 (1 H, mult), 1.75 (1 H, mult), 1.09 (3H, d). LC-MS Rt 1.22 min [M+H]⁺ 439.6 (Método 2minLowpHv01)

Ejemplo 8.1

1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-m-toluil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



- 20

Se disolvió 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-m-toluil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio M) (100 mg, 0.24 mmol) en acetato de etilo (20 mL) y la solución resultante se hidrogenó usando H-Cube[®] (10% de platino sobre carbono CatCart[®]) a presión atmosférica de hidrógeno y 20°C, durante 6.5 horas. El solvente se eliminó bajo vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH al 1-2%/DCM para obtener una goma. Se añadió éter dietílico y se eliminó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido.

- 25

ES 2 628 369 T3

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (1H, t), 7.30-7.23 (3H, mult), 6.88 (1H, s), 5.33 (1H, mult), 4.07 (1H, mult), 3.72 (1H, mult), 3.40 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.69 (1H, mult), 2.56 (3H, s), 2.45-2.36 (4H, mult), 1.92-1.82 (2H, mult);

LC-MS Rt = 1.20 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.5 (Método 2minLowpHv01).

- 5 La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos listados a continuación:

Fase móvil: 25% IPA/75% de CO_2
Columna: Chiralpak IB 250 x 10 mm, 5 μM
Detección: UV a 220 nm

- 10 Rata de flujo: 10 mL/min
Volumen de inyección: 50 μL

Ejemplo 8.2: Enantiómero 1 de 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-m-toluil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4 (1H,3H)-diona:

El primer pico eluido Rt = 5.15 min

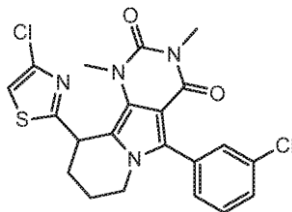
- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, t), 7.27-7.22 (3H, mult), 6.76 (1H, s), 5.10 (1H, dd), 4.06 (1H, mult), 3.71 (1H, mult), 3.41 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.56 (1H, mult), 2.47 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.30 (1H, mult), 1.96-1.80 (2H, mult);

LC-MS Rt = 1.19 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.2 (Método 2minLowpHv01);

Pureza quiral >99.9% ee.

- 20 **Ejemplo 8.3**

Enantiómero 1 de 5-(3-clorofenil)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



- 25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 8.1. El racemato se separó mediante resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones: Chiralpak AD 250 x 10 mm

Cosolvente IPA 35%

Flujo total 10 ml/min

Temp. Columna 34.9°C

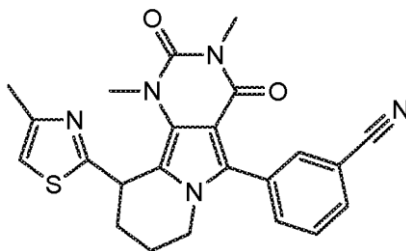
SFC Tiempo de retención = 5.03 min

- 30 LC-MS Rt 1.28 min; m/z 461.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Método 2minlowpHV01.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.41 (3H, m), 7.40-7.34 (1H, m), 7.02 (1H, s), 5.13 (1H, t), 4.11-4.04 (1H, m), 3.80-3.73 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.68-2.61 (1H, m), 2.35-2.26 (1H, m), 1.95-1.80 (2H, m).

Ejemplo 9.0

- 35 3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-5-il)benzocnitrilo



Etapa 1: 1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

5 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 335 mg, 8.4 mmol) a una suspensión parcial enfriada con hielo de 1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio F, Etapa 2) (1.00 g, 5.6 mmol), SEM-Cl (1.485 mL, 8.4 mmol) y cloruro de bencil trietilamonio (76 mg, 0.34 mmol) en THF (15 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio (80 mL, se añadió gota a gota), y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 40 mL), salmuera (1 x 40 mL), luego se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se trituroó con isohehexano y se secó al vacío a 50°C.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (1 H, s), 6.47 (1 H, s), 5.26 (2H, s), 3.48 (2H, t), 3.41 (3H, s), 3.40 (3H, s), 0.93 (2H, t), 0.00 (9H, s).

LC-MS Rt 1.15 min; MS m/z 310.4 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

15 Etapa 2: Ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il-borónico

20 Se añadió gota a gota butil-litio (1.26 M, 28.4 mL, 35.8 mmol) a una solución de diisopropilamina (3.63 g, 35.8 mmol) en THF (20 mL) a -78°C, manteniendo la temperatura interna por debajo de -40°C. Una vez que se completó la adición, se dejó que el contenido del matraz se calentara a -5°C, después se enfrió de nuevo a -78°C. La mezcla resultante se canuló durante un período de aproximadamente 30 minutos en una suspensión de 1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 1) (6.93 g, 22.4 mmol) en THF (75 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota triisopropilborato (8.3 mL, 35.8 mmol). La solución se agitó a -78°C durante 1.5 horas, después se inactivó añadiendo cuidadosamente cloruro de amonio saturado (200 mL).

25 Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. El material bruto se trituroó con éter/hexano y se secó a vacío a 50°C. El sólido se recombinó con el licor madre que se redujo bajo vacío. El material semisólido resultante se trituroó con isohehexano y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título; LC-MS: Rt 1.19 min; MS m/z 354.4 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

Etapa 3: 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il) benzonitrilo

35 Una mezcla de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ilborónico (etapa 2) (2.0 g, 5.7 mmol), 3-bromobenzonitrilo (937 mg, 5.2 mmol), Pd-118 (168 mg, 0.26 mmol) y carbonato de potasio (1.42 g, 10.3 mmol) acetato de n-butilo (40 mL) se calentó a 80°C, después se añadió agua (2.23 mL, 124.0 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se separaron las capas lo más posible y se extrajo la fase acuosa (y la porción orgánica residual) con DCM (1 x 100 mL, 2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo resultante se recristalizó en metanol y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.82 (2H, mult), 7.74 (1 H, d), 7.59 (1 H, t), 6.59 (1 H, s), 5.14 (2H, s), 3.50 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.56 (3H, s), 0.91 (2H, t), 0.00 (9H, s).

45 LC-MS: Rt 1.34 min; MS m/z 411.4 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

Etapa 4: 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il) benzonitrilo

Se añadió una solución de TBAF (20.3 mL, 20.3 mmol) a una suspensión de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (etapa 3) (832 mg, 2.0 mmol) en THF (6 mL), dando una solución que se agitó a 60°C durante 1 hora. La mayor parte del

solvente orgánico se retiró de la mezcla de reacción, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La suspensión acuosa se extrajo con cloroformo (4 x 100 mL). Una gran cantidad de la mezcla permaneció como una emulsión. Se añadió salmuera saturada (100 mL) para romper la emulsión, y la fase acuosa se extrajo con más cloroformo (4 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío para producir un aceite rojo. El aceite rojo crudo se trituró con metanol para dar un sólido de color rosa que se secó a vacío a 50°C. El sólido se trituró nuevamente con metanol y se secó a vacío a 50°C.

LC-MS: Rt 0.91 min; MS m/z 281.4 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

Etapa 5: 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)butanoato de etilo

Una mezcla de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)benzocitrilo (etapa 4) (300 mg, 1.07 mmol), 4-bromobutanoato de metilo (291 mg, 1.61 mmol) y carbonato de cesio (697 mg, 214 mmol) en DMF (4 mL) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con HCl 1M (3 x 10 mL). Después del tercer lavado, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y se secó al vacío a 50°C.

LC-MS: Rt 0.98 min; MS m/z 381.5 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

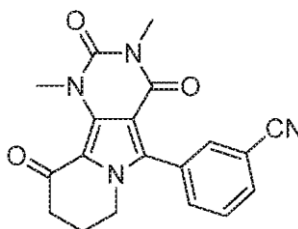
Etapa 6: Ácido 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)butanoico

Se añadió hidróxido de litio (965 mg, 23.0 mmol) a una suspensión de 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il) butanoato de etilo (Etapa 5) (1.75 g, 4.6 mmol) en THF (9 mL)/agua (9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente orgánico se eliminó en gran medida a vacío, el residuo se acidificó a pH 1, usando HCl 2M. La suspensión resultante se diluyó con agua (100 mL). La mezcla se redujo a vacío para dar un sólido blanco, que se secó adicionalmente a vacío a 50°C durante una noche.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (1 H, v br), 7.95-7.89 (2H, mult), 7.78 (1 H, d), 7.67 (1 H, t), 7.05 (1 H, s), 3.94 (2H, t), 3.16 (3H, s), 2.09 (2H, t), 1.82 (2H, t).

LC-MS: Rt 0.88 min; MS m/z 367.2 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv02)

Etapa 7: 3-(1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzocitrilo

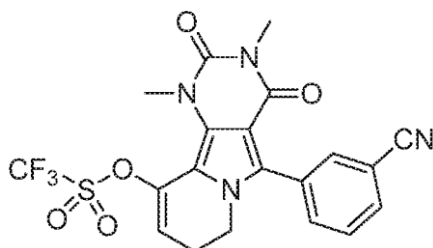


Se añadió solución de T3P[®] (2.45 mL, 4.2 mmol) a una solución de ácido 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)butanoico (etapa 6) (1.54 g, suponer 4.2 mmol) en DMF (9 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 horas. Después de 3 horas se añadieron 2.45 mL (4.2 mmol) adicionales de solución T3P[®] y después de 4 horas se añadió una porción adicional (1.24 mL, 2.1 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (1H, d), 7.78-7.72 (2H, mult), 7.67 (1H, t), 4.01 (2H, mult), 3.92 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.74 (2H, t), 2.26 (2H, mult).

LC-MS: Rt 0.94 min; MS m/z 349.2 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

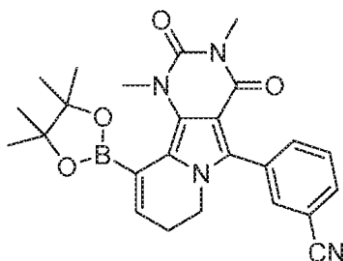
Etapa 8: Trifluorometanosulfonato de 5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a] indolizin-10-ilo



- 5 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (221 μL , 1.31 mmol) a una solución enfriada con hielo de 3-(1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo (etapa 7) (350 mg, 1.01 mmol) y 2,6-lutidina (176 μL , 1.51 mmol) en DCM (5 mL). La solución se agitó a la temperatura del baño de hielo durante 2 horas, se añadieron otras porciones de 2,6-lutidina (88 μL , 0.78 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (85 μL , 0.50 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 mL) y se lavó con agua (2 x 20 mL) y se agitó en salmuera saturada (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío.

LC-MS: Rt 1.20 min; MS m/z 481.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (Método 2minLowpHv01)

- 10 Etapa 9: 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-10-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzonitrilo

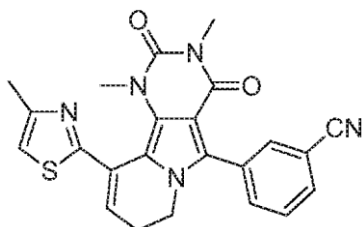


- 15 Una mezcla de 5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a]indolizin-10-il trifluorometanosulfonato de sodio (etapa 8) (480 mg, 1.0 mmol), bis(pinaolato)diboro (279 mg, 1.1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (21 mg, 0.03 mmol), trifenilfosfina (16 mg, 0.06 mol) y fenóxido de potasio (J.Am.Chem.Soc., 1959, Vol.81, pp 2705-2715, 198 mg, 1.5 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 60°C, bajo nitrógeno, durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (1 x 20 mL), se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. Se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 20-50% EtOAc/hexano. Las fracciones combinadas se concentraron al vacío para dar el producto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (1H, d), 7.75-7.71 (2H, mult), 7.60 (1H, t), 6.82 (1H, t), 3.81 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.43 (2H, mult), 1.36 (12H, s).

LC-MS: Rt 1.25 min; MS m/z 459.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (Método 2minLowpHv01)

- 25 Etapa 10: 3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo



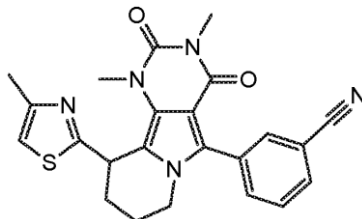
- 30 Una mezcla de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-10-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,7,4,7,8-hexahidropirimido [4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo (etapa 9) (202 mg, 0.44 mmol), 2-yodo-4-metiltiazol (Intermedio O) (90 mg, 0.40 mmol), dicloro [1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)]ferroceno paladio(II) (13 mg, 0.02 mmol) e hidróxido de bario (137 mg, 0.80 mmol) en acetonitrilo/agua (1:1, 2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1M (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y el solvente se eliminó bajo vacío. Se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0.5% de MeOH/DCM, MeOH al 1%/DCM, 1.5-2.0% de MeOH proporcionó el producto del título:

ES 2 628 369 T3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.74 (3H, mult), 7.62 (1H, t), 6.93 (1H, s), 6.52 (1H, t), 3.91 (2H, t), 3.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.60 (2H, mult), 2.50 (3H, s).

LC-MS: Rt 1.10 min; MS m/z 430.1 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

5 Etapa 11: 3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il) benzonitrilo



10 Una solución de 3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il) benzonitrilo (etapa 10) (76 mg, 0.18 mmol) en etanol/THF (1:1.30 mL) se hidrogenó sobre platino al 10% sobre carbono, a temperatura ambiente y presión atmosférica de hidrógeno durante 19 horas. Se añadió una porción adicional de catalizador de platino sobre carbono (10 mg) y se continuó la hidrogenación como antes durante 24 horas. Se añadió una porción adicional de catalizador de platino sobre carbono (60 mg) y se continuó la hidrogenación como antes durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F para eliminar el catalizador, lavando bien con MeOH al 20%/DCM. El filtrado se redujo a vacío. El material bruto se redisolvió en EtOH/THF 15 (1:1, 20 mL), se desgasificó la solución y se añadió platino al 10% en carbono (60 mg). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F para eliminar el catalizador, lavando bien con MeOH al 20%/DCM. El filtrado se redujo a vacío. Se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0.5-1.5% de MeOH/DCM proporcionó un residuo aceitoso amarillo. Se añadió éter dietílico al residuo y se eliminó bajo vacío para dar un sólido blanco que se secó a vacío a 50°C. 20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.70 (3H, mult), 7.62 (1H, mult), 6.81 (1H, s), 5.18 (1H, s), 4.06 (1H, d), 3.78 (1H, mult), 3.42 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.61 (1H, d), 2.49 (3H, s), 2.34 (1H, mult), 1.93 (2H, mult).

LC-MS: Rt 1.05 min; MS m/z 432.1 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv02)

25 3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo se purificó por separación quiral en estas condiciones para proporcionar el compuesto listado a continuación:

Columna: Chiralpak IB 250x10 mm, 5 μm a 35 °C

Fase móvil: 35% de MeOH/65% de CO₂

30 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 9.1: Enantiómero 1 de 3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo

Tiempo de Retención SFC 4.09 min

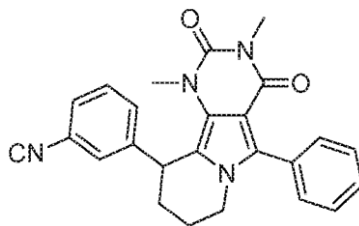
35 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.73 (3H, m), 7.63 (1H, m), 6.79 (1H, s), 5.12 (1H, s), 4.05 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.32 (1 H, m), 2.00-1.86 (2H, m).

LC-MS: Rt 1.08 min; MS m/z 432.2 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

100% ee

Ejemplo 9.2:

40 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-10-il)benzonitrilo



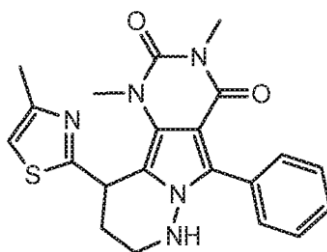
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 9 reemplazando 2-yodo-4-metiliazol (etapa 10) con 3-bromobenzonitrilo;

5 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.44 (7H, mult), 7.32-7.24 (2H, mult), 4.91 (1H, mult), 4.10 (1H, mult), 3.80 (1H, mult), 3.35 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.37 (1H, mult), 2.10 (1H, mult), 1.85-1.70 (2H, mult).

LC-MS Rt 1.19 min [M+H]⁺ 411.5 (Método 2minLowpHv01)

Ejemplo 10.0

1,3-dimetil-10-(4-metiliazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona



10

Etapa 1: Éster bencílico del ácido (1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)- carbámico

5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (1.15 g, 3.41 mmol) de benzoilcarbazono (comercial) (2.83 g, 17.05 mmol) y trietilamina (1.426 mL, 10.23 mmol) se combinaron en EtOH (15 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a partición entre agua y DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y se enfrió en hielo hasta que ocurrió la precipitación. El precipitado se recogió por filtración, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

15

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (br s, 1H), 7.50-7.30 (m, 9H), 7.24 (br s, 1H), 7.09 (1H, br s), 5.11 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), otro 3H singlete oscurecido por señal de agua. LC-MS Rt 1.00 min; ES+ m/z 405 [M+H]⁺ (Método 2minLowpH)

25

Etapa 2: Ácido (1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-(3-hidroxi-propil)-carbámico bencil éster

Se añadió 3-bromopropan-1-ol (0.645 ml, 7.14 mmol) a una suspensión de (1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-carbámico (etapa 1) (2.22 g, 5.49 mmol), K₂CO₃ (2.276 g, 16.47 mmol) y cloruro de benciltrimetilamonio (0.102 g, 0.549 mmol) en acetonitrilo (50 mL). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano y después con MeOH/EtOAc proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma blanca.

30

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.18 (m, 10H), 6.32 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 3.61 (dt, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (m, 1H, parcialmente oscurecido), 3.27 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

35

LC-MS Rt 0.98 min; ES+ m/z 463.4 [M+H]⁺ (Método 2minLowpH).

Etapa 3: Ácido 3-[benciloxicarbonil-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino]- propiónico

40 Se añadió per-rutenato de tetrapropilamonio (0.152 g, 0.432 mmol) a una solución de (1,3-dimetil-2,4-

- 5 dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-(3-hidroxi-propil)-carbámico (etapa 2) (2 g, 4.32 mmol) y monohidrato de N-metilmorfolina monohidrato (comercial) (2.92 g, 21.62 mmol) en acetonitrilo (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con isopropanol (50 mL) y se agitó durante 20 minutos. Después se evaporó la mezcla a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc seguido de ácido acético al 1%/EtOAc proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
- 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.30 (m, 10H), 6.43 (s, 1 H), 5.30 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.33 (m, 1H).
- 10 LC-MS Rt 0.98 min; ES+ m/z 477.4 [M+H]⁺ (Método 2minLowpH)
- Etapa 4: 1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona
- 15 Se calentaron ácido 3-[benciloxicarbonil-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-amino]-propiónico (etapa 3) (1.09 g, 2.288 mmol) y ácido polifosfórico (3 g, 2.288 mmol) se calentaron juntos a 100°C (temperatura del bloque) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se disolvió en volumen mínimo de agua. La mezcla se basificó por adición lenta de NaOH 2M (ac), y se extrajo con cloroformo (4x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
- 20 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 4.67 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (dt, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.68 (t, 2H).
- LC-MS Rt 0.83 min; ES+ ión m/z no evidente [M+H]⁺ (Método 2minLowpH).
- Etapa 5: Ácido trifluorometanosulfónico 5,7-dimetil-6,8-dioxo-9-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,5,7,9a-tetraaza-fluoren-4-il éster
- 25 Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0.254 ml, 1.506 mmol) a una solución de 1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona (etapa 4) (222 mg, 0.684 mmol) y 2,6-lutidina (comercial) (0.159 ml, 1.369 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1.75 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 20% y después con EtOAc/hexano al 40% dio el compuesto del título como un sólido amarillo.
- 30 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 6.16 (m, 1H), 5.35 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).
- 35 LC-MS Rt 1.07 min; ES+ m/z 499.3 [M+H+MeCN]⁺ (Método 2minLowpH)
- Etapa 6: 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona
- 40 Se añadió ácido 5,7-dimetil-6,8-dioxo-9-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,5,7,9a-tetraaza-fluoren-4-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (Etapa 5) (280 mg, 0.614 mmol), LiCl (2.60 mg, 0.061 mmol), yoduro de cobre (11.68 mg, 0.061 mmol) y 4-metil-2-tributylestannanil-tiazol (Intermedio J) (4.45 g, 11.46 mmol) se combinaron en THF (15 ml) y se añadió PdCl₂(dppf) (44.9 mg, 0.061 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NH₄OH diluido (ac), 1M KF (ac) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido crudo.
- 45 LC-MS: Rt 0.97 min; ES+ m/z 406.4 [M+H]⁺ (Método 2minLowpH).
- Etapa 7: 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona
- 50 Se combinaron 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona (etapa 6) (100 mg, 0.247 mmol), 10% en peso de paladio sobre carbono (26.2 mg, 0.025 mmol) y formiato de amonio (156 mg, 2.466 mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cartucho Celite[®] (material de filtro) (10 g), enjuagando el residuo con MeOH abundante.
- 55 Los filtrados se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc/hexano y el sólido se

ES 2 628 369 T3

recogió por filtración. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano y MeOH/EtOAc produjo un material en bruto que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa usando las siguientes condiciones:

- Columna: Waters Sunfire C18, 150 mm x 30 mm, 5 μ m
- 5 Fase móvil: A = TFA al 0.1% en agua; B = TFA al 0.1% en acetonitrilo
- Gradiente: 0.0 min-0.5 min 30% B 30 mL/min, 0.5-1.0 min 30% B 30-50 mL/min, 1.0-7.25 min 30-70% B 50 mL/min, 7.25-7.3 70-98% B 50 mL/min, 7.3-8.3 min 98% B 50 mL/min, 8.3-8.5 min 98-30% B 50 mL/min
- Detección: UV a 220 nm
- 10 Rata de flujo: 10 mL/min
- Volumen de inyección: 200 μ l

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (2H, br s), 7.62-7.57 (2H, mult), 7.52-7.43 (3H, mult), 6.96 (1H, d), 5.53 (1H, dd), 3.41 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.53 (3H, d), 2.50-2.42 (2H, mult). LC-MS Rt 0.93 min; ES+ m/z 408.3 [M+H]⁺ (Método 2minLowpH).

La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo utilizando las condiciones siguientes para proporcionar el compuesto que se enumera a continuación:

- Columna: Chiralpak IB, 250 x 10 mm, 5 μ m;
- Fase móvil: MeOH al 50% con DEA al 0.1%/CO₂ al 50%
- 20 Rata de flujo: 10 mL/min

Ejemplo 10.1: Enantiómero 1 de 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo [1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona

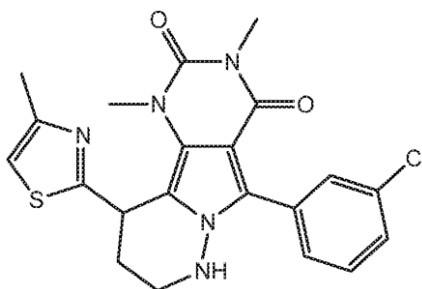
Tiempo de retención SFC = 2.76 min

LC-MS:Rt 1.00 min; MS 408.5 m/z [M+H] Método 2minLowpHv01

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.51-7.39 (3H, m), 6.79 (1H, d), 5.13 (1H, dd), 5.09 (1H, t), 3.49 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.44 (3H, d), 2.36 (1H, m).

Ejemplo 10.2:

5-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona



30

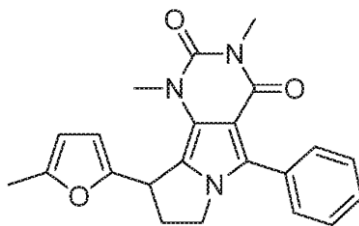
El compuesto del título se preparó de forma análoga al Ejemplo 10 reemplazando el Intermedio C con el compuesto de partida apropiado (preparado por un método similar al Intermedio C usando el cloruro de 3-cloro-benzoilo apropiado en la Etapa 2);

- 35 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.40 (2H, m), 6.81 (1H, d), 5.17 (1H, dd), 3.48 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.30 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.38 (1H, m)

LC-MS Rt 1.16 min; MS m/z 442.2 [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv02)

Ejemplo 11.0

1,3-dimetil-9-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



Etapa 1: 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il) propanoato de metilo

5 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (3 g, 8.90 mmol) de hidrocloreto de éster metílico de beta alanina (1.242 g, 8.90 mmol) y trietilamina (2.480 mL, 17.80 mmol) en EtOH (63.6 mL) se calentó a 100°C durante 90 minutos usando radiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml) y se lavó con agua y HCl 0.1M. La porción orgánica se secó pasando a través de un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

10 LC-MS: Rt 0.98 min; MS 342.6 [M+H]; (Método: 2minlowpH)

Etapa 2: Ácido 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propanoico

15 Una mezcla de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propanoato de etilo (etapa 2) (3.24 g, 9.49 mmol) en THF (33.9 mL)/agua (33.9 mL) y LiOH (2.273 g, 95 mmol) se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron entonces con agua (3 x 50 ml). Los extractos acuosos se combinaron y el pH se ajustó a aprox. pH 3 con HCl 5M. El precipitado resultante se aisló usando filtración por succión. LC-MS: Rt 0.87 min; MS 328.4 m/z [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv01)

¹H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.47 (5H, mult), 7.00 (1H, s), 4.09 (2H, t), 3.15 (3H, t), 2.70 (2H, t), 2.51 (3H, s).

20 Etapa 3: Ácido 1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4,9(3H)-triona 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propanoico (etapa 2) (2.11 g, 6.63 mmol) y anhídrido propilfosfónico (4.34 g, 6.63 mmol) al 50% en DMF se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se aisló usando filtración por succión. El sólido naranja aislado se lavó con Et₂O y se secó en una estufa de vacío a 50°C. ¹H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.61 (2H, mult), 7.54 (3H, mult), 4.34 (2H, t), 3.94 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.17 (3H, t).

LC-MS: Rt 0.96 min; MS 310.2 m/z [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv01)

Etapa 4: Trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-9-il

30 1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4,9(3H)-triona (etapa 3) (200 mg, 0.647 mmol) y 2,6-lutidina (0.113 ml, 0.970 mmol) en DCM (2 ml) se combinaron bajo nitrógeno y luego se enfriaron a 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (219 mg, 0.776 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 35 minutos y después se detuvo con 10 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml).
35 Los compuestos orgánicos se combinaron y se secaron pasando a través de un cartucho separador de fases. El producto bruto se concentró al vacío. El producto bruto se cargó en un cartucho de sílice de 40 g y el producto se eluyó con EtOAc/isohehexano al 35%. Las fracciones relevantes se combinaron y concentraron para dar una goma amarilla. Se añadió éter dietílico a la goma y la mezcla se concentró una vez más para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

40 LC-MS: Rt 1.29 min; MS 443.2 m/z [M+H]⁺; (Método 2minLowpH)

¹H RMN: av70431 (400MHz, DMSO) δ 7.76 (2H, d), 7.49 (3H, mult), 6.36 (1H, s), 5.00 (2H, d), 3.48 (3H, s), 3.22 (3H, s). ¹⁹F RMN (400MHz, DMSO) δ -66.3 (CF₃).

Etapa 5: 1,3-dimetil-9-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

45 Trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-9-il (etapa 4) (100 mg, 0.227 mmol), CuI (4.31 mg, 0.023 mmol), bromuro de litio (39.4 mg, 0.453 mmol), tributil(5-metilfuran-2-il) estannano (168 mg, 0.453 mmol) en THF (2 ml) y Pd-118 (14.77 mg, 0.023 mmol) se calentaron a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de filtro de vidrio y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en la cantidad mínima de DCM/EtOAc y se cargó en un cartucho de sílice de 12 g y se agitó con EtOAc 0-

ES 2 628 369 T3

80% en isohexano. El producto deseado se eluyó a EtOAc al 30%. Las fracciones relevantes se combinaron y concentraron para dar un sólido amarillo. El sólido aislado se suspendió en Et₂O y el sólido se filtró para dar el producto del título.

LC-MS: Rt 1.30 min; MS 374.3 m/z [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv01)

- 5 ¹H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (2H, d), 7.51 (2H, t), 7.43 (1H, t), 6.44 (1H, d), 6.16 (1H, t), 6.09 (1H, d), 4.71 (2H, d), 3.40 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.37 (3H, s).

Etapa 6: 1,3-dimetil-9-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirrimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

- 10 A una mezcla de formiato de amonio (45.6 mg, 0.723 mmol), 1,3-dimetil-9-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-1H-pirrimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona (etapa 5) (27 mg, 0.072 mmol) y Pd/C (7.69 mg, 7.23 μmol) con un chip de hielo seco se le añadió etanol (1446 μL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 25 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de papel de filtro de vidrio. El filtrado se lavó con agua y los compuestos orgánicos se recogieron y secaron pasando a través de un cartucho separador de fases. Los compuestos orgánicos se concentraron a vacío. El producto bruto se cargó en un cartucho de sílice de 4 g y se purificó usando un ISCO. El producto se eluyó con 0-80% de EtOAc en isohexanos para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.22 min; MS m/z 376.4 [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv01)

- 20 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (2H, d), 7.47 (2H, t), 7.40 (1H, t), 5.89 (2H, mult), 4.66 (1H, mult), 4.19 (1H, mult), 4.06 (1H, mult), 3.43 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.89 (1H, mult), 2.69 (1H, mult), 2.30 (3H, s).

La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto listado a continuación:

Columna: Chiralpak IB, 250 x 10 mm, 5 μm

- 25 Fase móvil: MeOH al 25% con DEA al 0.1%/75% de CO₂

Rata de flujo: 10 mL/min

Ejemplo 11.1: Enantiómero 1 de 1,3-dimetil-9-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirrimido[4,5-a]pirrolizina-2,4 (3H,7H)-diona

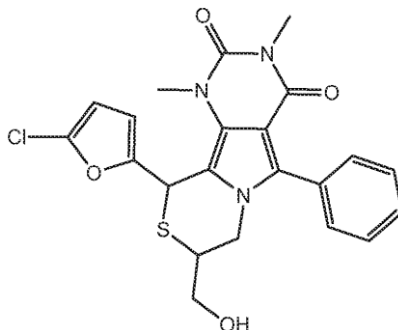
Tiempo de retención SFC = 5.83 min

- 30 LC-MS: Rt 1.23 min; MS 376.9 m/z [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv01)

¹H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.40 (1H, t), 5.89 (2H, s), 4.66 (1H, d), 4.20 (1H, mult), 4.06 (1H, mult), 3.43 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.89 (1H, mult), 2.69 (1H, mult), 2.29 (3H, s).

Ejemplo 12.0

- 35 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona



Etapa 1: 6-(2,3-dihidroxipropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

- 40 Se añadió 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (670 mg, 1.987 mmol), 3-aminopropano-1,2-diol (0.231 ml, 2.98 mmol) y TEA (0.554 ml, 3.97 mmol) se combinaron en EtOH (15 ml) y se calentaron a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y

ES 2 628 369 T3

HCl diluido (ac) y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: MS Rt 0.76 min [M+H]⁺ 330.3 Método 2minLowpHv01

5 Etapa 2: 6-(3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-hidroxiopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

10 6-(2,3-dihidroxiopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 1) (1.66 g, 5.04 mmol), imidazol (0.686 g, 10.08 mmol) y DMAP (0.062 g, 0.504 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió TBS-Cl (0.836 g, 5.54 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió TBS-Cl adicional (0.836 g, 5.54 mmol) y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (ac.) y salmuera (3x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El residuo se redisolvió en DCM y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de sílice de 25 g y el sistema se eluyó con EtOAc/hexano al 20%, EtOAc/hexano al 40% y EtOAc al 60%/hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron para dar un sólido amarillo pegajoso. Este sólido se trituró con Et₂O/hexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 444.4 Método 2minLowpHv01

Etapa 3: 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il) propan-2-il) metanosulfonato

20 A una solución de 6-(3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-hidroxiopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 2) (1 g, 2.25 mmol) en DCE (20 ml) se le añadieron trietilamina (1.57 ml, 11.27 mmol), DMAP (28 mg, 0.025 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.89 ml, 11.3 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente se añadió K₂CO₃ sólido a la mezcla de reacción y después se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título como un aceite marrón que se usó sin purificación adicional;

LC-MS: Rt 1.40 min; MS m/z 522 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

Etapa 4: S-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il) propan-2-il) etanotioato de metilo

30 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propan-2-il metanosulfonato (etapa 3) (1.3 g, 2.63 mmol) en DMF seco (20 ml) se trató con tioacetato de potasio (1.5 g, 13.1 mmol). La solución resultante se agitó durante 7 horas a 70°C y a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se calentó a 70°C durante la noche y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y agua (150 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera (x3), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón; LC-MS: Rt 1.52 min; MS m/z 502 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01;

Etapa 5: 6-(3-hidroxi-2-mercaptopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

40 A una solución en agitación de S-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propan-2-il) etanotioato de metilo (etapa 4) (1.62 g, 3.23 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0.61 g, 16.14 mmol) a 0°C y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió lentamente a TFA en agua (20 ml, 50%). El sólido resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a vacío para eliminar EtOH. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de DCM y se purificó mediante cromatografía en columna de ISCO, 12 g, carga de líquido, 0-90% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 0.90, 0.92 min; MS m/z 346 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01;

50 Etapa 6: 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona

55 6-(3-hidroxi-2-mercaptopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 5) (270 mg 0.78 mmol) a un vial de microondas (2-5 mL) equipado con una barra agitadora. Al vial se añadió tolueno (3 ml) seguido de triflato de bismuto (48.8 mg, 0.078 mmol) y 5-metilfuran-2-carbaldehído (112 mg, 0.78 mmol). El vial se selló entonces y se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se redujo a vacío y se diluyó con EtOAc. Se

ES 2 628 369 T3

añadió agua, se separaron las capas y se extrajo el agua acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite. El aceite se volvió a disolver en un volumen mínimo de DCM y se cargó sobre sílice.

- 5 La purificación mediante cromatografía en columna de ISCO, 24 g de sílice, eluyendo con EtOAc 0-80% en isohexano, proporcionó una mezcla diastereomérica de los compuestos del título (Ejemplo 12.0); LC-MS: Rt 1.13 min; MS m/z 458 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01;

La separación quiral de la mezcla diastereomérica (etapa 6) por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos enumerados a continuación:

- 10 Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 °C
Fase móvil: 30% de metanol/70% de CO₂
Flujo: 10 ml/min
Detección: UV a 220 nm
Instrumento: Berger Minigram SFC1

- 15 Concentración de la muestra: 111 mg en 2 ml de etanol + 1 ml de THF (37 mg/ml)

Ejemplo 12a: Diastereoisómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido [4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Tiempo de retención SFC = 5.80 min

LC-MS: Rt 1.12 min; MS m/z 458 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.41 (5H, m); 6.15 (1H, d); 6.12 (1H, d); 5.78 (1H, s); 4.41 (1H, dd); 4.21 (1H, dd); 3.66 (3H, s); 3.47-3.36 (5H, m); 3.23-3.17 (1H, m).

Ejemplo 12b: Diastereoisómero 2 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido [4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Tiempo de retención SFC = 4.84 min

- 25 LC-MS: Rt 1.11 min; MS m/z 458 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.43 (5H, m); 6.14 (1 H, d); 6.11 (1 H, d); 5.79 (1 H, s); 4.49 (1 H, dd); 3.97 (1 H, dd); 3.71 (2H, d); 3.67 (3H, s); 3.57-3.51 (1 H, m); 3.37(3H, s).

También se aislaron:

- 30 Diastereoisómero 3 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona SFC Tiempo de retención = 3.98 min

y Diastereoisómero 4 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona SFC Tiempo de retención = 5.80 min

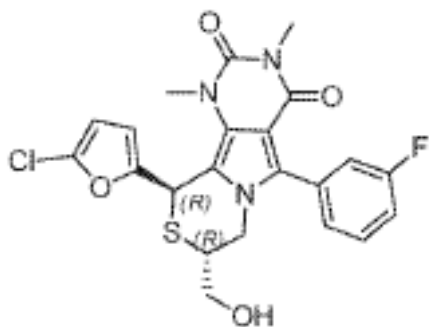
Ejemplo 12.1a, 12.1b, 12.1c y 12.1d:

- 35 (8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona,

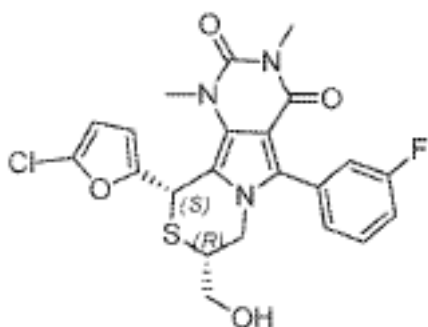
(8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona,

(8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona y

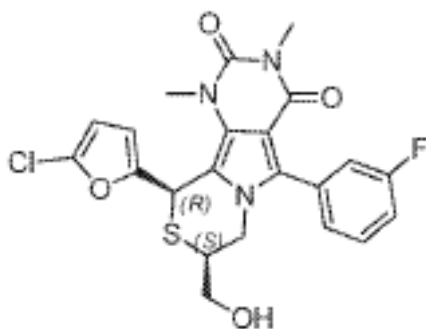
- 40 (8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(8R,10R)-10-(5-(3-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, o

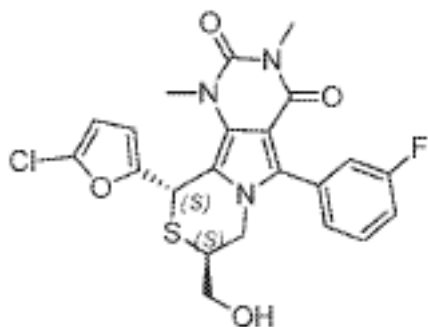


5 (8R,10S)-10-(5-(3-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, o



(8S,10R)-10-(5-(3-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

10



(8S,10S)-10-(5-(3-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Etapa 1: Trifluorometanosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil

- Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometilsulfónico (7.03 ml, 41.6 mmol) durante 15 minutos a una solución de solketal (4.70 ml, 37.8 mmol) y 2,6-lutidina (5.73 ml, 49.2 mmol) en DCM (126 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y agua (100 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un material bruto que se usó directamente.
- 5
- Etapa 2: 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona
- Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (234 mg, 5.86 mmol) en porciones a una solución de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio Nf) (1000 mg, 3.66 mmol) y dibenzo 18-corona-6 (132 mg, 0.366 mmol) en DMF (28.1 ml) a 0°C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos, después se volvió a enfriar a 0°C. (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metiltrifluorometanosulfonato (Intermedio Sb) (1547 mg, 5.86 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo rojo/marrón.
- 10
- 15
- LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 388.3 (Método 2minlowpHv03)
- Etapa 3: 6-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona
- 20
- Se añadió gota a gota HCl (2 M en éter dietílico) (92 ml, 185 mmol) a una solución de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (7.15 g, 18.46 mmol) y agua (6.65 g, 369 mmol) en acetonitrilo (35.1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La evaporación de la mezcla de reacción a vacío proporcionó el compuesto del título.
- 25
- LCMS Rt 0.85 min [M+H]⁺ 348.3 (Método 2minlowpHV03)
- Etapa 4: 6-(3-(tert-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiopropil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona
- Se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (0.695 g, 4.61 mmol) a una solución de 6-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (1.82 g, 4.19 mmol), imidazol (0.571 g, 8.38 mmol) y DMAP (0.512 g, 4.19 mmol) en DMF (13.97 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-50% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.
- 30
- 35
- LC-MS Rt 1.52 min [M+H]⁺ 462,4 (Método 2minlowpHv03)
- Etapa 5: 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propan-2-il metanosulfonato
- Se añadió gota a gota anhídrido metanosulfónico (0.679 g, 3.90 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,0 mL) a una solución de DMAP (0.016 g, 0.130 mmol), trietilamina (0.544 ml, 3.90 mmol) y 6-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxiopropil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (0.6 g, 1.300 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después se diluyó con agua (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.
- 40
- 45
- LC-MS Rt 1.52 min [M+H]⁺ 540.6 (Método 2minlowpHv03)
- Etapa 6: (1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propan-2-il) etanotioato de metilo
- Una solución de 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-6(2H)-il)propan-2-ilo metanosulfato (705 mg, 1.241 mmol) y tioacetato de potasio (709 mg, 6.20 mmol) en DMF (4964 µl) se calentó a 70°C durante 4 horas. Se añadieron porciones adicionales de tioacetato de potasio (709 mg, 6.20 mmol) cuando era necesario para permitir que la reacción se desarrollara hasta su terminación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-50% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.
- 50
- 55

ES 2 628 369 T3

LC-MS Rt 1.73 min [M+H]⁺ 520.4 (2 minlowpHv03)

Etapa 7: 6-(3-(tert-butildimetilsilil)oxi)-2-mercaptopropil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4 (3H,6H)-diona

- 5 Se añadió borohidruro de sodio (74.3 mg, 1.963 mmol) a una solución de (1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propan-2-il)etanotioato (340 mg, 0.654 mmol) en etanol (6542 µl) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó a 0°C con HCl 1M (ac), se agitó durante 10 minutos, después se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

- 10 LC-MS Rt 1.68 min [M+H]⁺ 478.3 (Método 2minlowpHv03)

Etapa 8: 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (161 µl, 2.094 mmol) a una solución de triflato de bismuto (41.2 mg, 0.063 mmol), 5-clorofurano-2-carbaldehído (30.1 mg, 0.230 mmol) y 6-(3-(tert-butildimetilsilil)oxi)-2-mercaptopropil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (100 mg, 0.209 mmol) en tolueno (2094 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y NaOH 1M (ac) (10 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50%/hexano, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

LC-MS Rt 1.26 min [M+H]⁺ 476.1 (Método 2minlowpHv03)

La mezcla diastereomérica se separó mediante resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos diastereómeros individuales enumerados.

Condiciones de separación

- 25 Columna: Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 µm a 35°C
 Fase móvil: 40% de metanol + 0.1% v/v de DEA/60% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

- 30 **Ejemplo 12.1a:** Diastereómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 4.41 min

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7.55-7.46 (1H, m), 7.32-7.20 (3H, m), 6.25-6.21 (2H, m), 6.04 (1 H, s), 4.40-4.32 (1 H, m), 4.25-4.18 (1 H, m), 3.62 (3H, s), 3.47-3.21 (6H, m), 3.20-3.10 (1H, m)

LC-MS Rt 1.26 min [M+H]⁺ 476.1 (Método 2minlowpHv03)

- 35 **Ejemplo 12.1b:** Diastereómero 2 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 2.53 min se purificó adicionalmente mediante SFC bajo las siguientes condiciones;

Columna: 2 Chiralpak IC acoplado de 250 x 10 mm, 5 µm

Fase móvil: 30% de metanol + 0.1% v/v de DEA/70% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

- 40 Detección: UV a 220 nm

Rt = 23.63 min

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.57-7.49 (1H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 6.34 (1H, d), 6.25 (1H, d), 6.05 (1H, s), 4.58 (1H, dd), 3.89-3.80 (1H, m), 3.70-3.30 (10H, m).

LC-MS Rt 1,29 min [M+H]⁺ 476.2 (2 minlowpHV03)

- 45 **Ejemplo 12.1c:** Diastereómero 3 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 3.56 min

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD). 7.55-7.46 (1H, m), 7.32-7.20 (3H, m), 6.25-6.21 (2H, m), 6.04 (1 H, s),

4.40-4.32 (1 H, m), 4.25-4.18 (1 H, m), 3.62 (3H, s), 3.47-3.21 (6H, m), 3.20-3.10 (1H, m)

LC-MS Rt 1.31 min [M+H]⁺ 476.2 (2minlowpHv03)

Ejemplo 12.1d: Diastereómero 4 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 4.43 min

- 5 1H RMN (400 MHz, CD3OD): δ 7.57-7.49 (1H, m), 7.30-7.22 (3H, m), 6.34 (1H, d), 6.25 (1H, d), 6.05 (1H, s), 4.58 (1H, dd), 3.89-3.80 (1H, m), 3.70-3.30 (10H, m)

LC-MS Rt 1.29 min [M+H]⁺ 476.2 (Método 2minlowpHv03)

10 Los siguientes ejemplos listados se prepararon de manera similar al Ejemplo 12a-12d sustituyendo 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio Nf) en la etapa 2 (excepto el Ejemplo 12.4a-12.4c) con 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzocitrilo (Ejemplo 9, Etapa 4) y con el aldehído apropiado (comercialmente disponible o intermedio descrito en el presente documento) en la Etapa 8. Las mezclas diastereoméricas se separaron mediante resolución cromatográfica SFC bajo las condiciones listadas para proporcionar los compuestos del título.

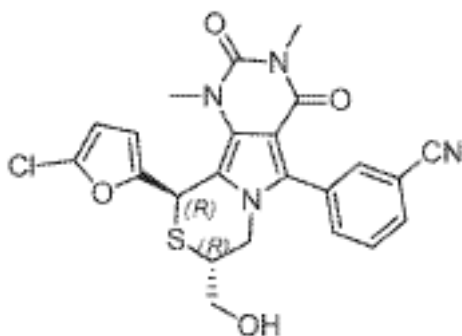
15 **Ejemplo 12.2a-12.2c:**

3-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzocitrilo o

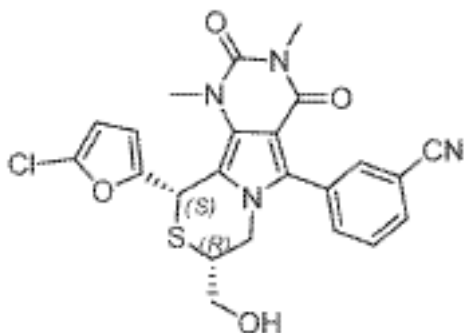
3-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzocitrilo o

- 20 3-((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzocitrilo o

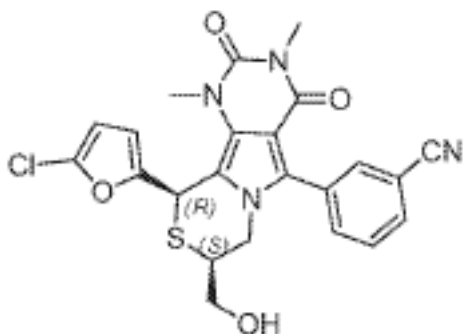
3-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzocitrilo



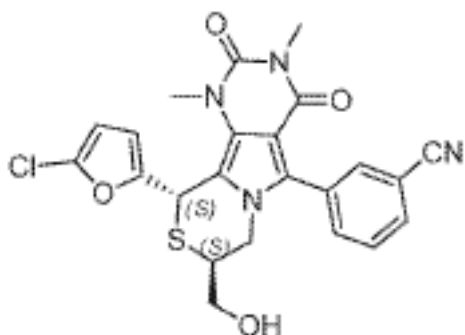
- 25 3-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzocitrilo o



3-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzocitrilo



3-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzonitrilo o



- 5 3-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzonitrilo

Condiciones de separación:

- Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C
 Fase móvil: 35% de metanol + 0.1% v/v de DEA/65% de CO₂
 10 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 12.2a: Diastereómero 1 de 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzonitrilo se purificó adicionalmente bajo las siguientes condiciones:

- 15 Columna: 2 X Phenomenex LUX-C2 acoplado, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C
 Fase móvil: 50% de metanol + 0.1% v/v de DEA/50% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

Rt = 27.67 min

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.73 (3H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 6.15 (2H, app. d), 5.79 (1H, s), 4.39 (1H, dd), 4.22-4.16 (1H, m), 3.97-3.90 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.22-3.13 (1H, m), 3.10-3.0 (1H, m) LC-MS Rt 1.27 min [M+H]⁺ 483.3 (Método 2minlowpHv03)

Ejemplo 12.2b: Diastereómero 2 de 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo

- 25 Rt = 3.04 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.65-7.60 (1H, m), 6.15 (2H, app. d), 5.79 (1H, s), 4.39 (1H, dd), 4.22-4.16 (1H, m), 3.97-3.90 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.55-3.45 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.22-3.13 (1H, m), 3.10-3.0 (1H, m).

LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 483.3 (Método 2minlowpHv03)

Ejemplo 12.2c: Diastereómero 3 de 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo, Rt = 6.47 min

1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.70 (3H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 6.17-6.14 (2H, m), 5.79 (1H, s), 4.41-4.36 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.78-3.70 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.57-3.47 (1H, m), 3.41-3.31 (4H, m).

LC-MS Rt 1.27 min [M+H]⁺ 483.2 (2minlowpHv03)

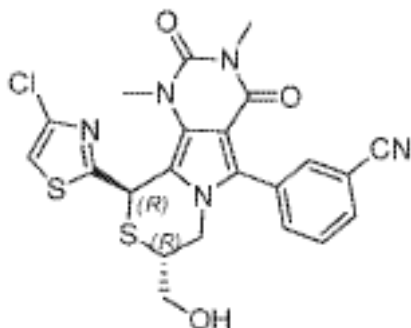
Ejemplo 12.3a-12.3d:

3-((8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo o

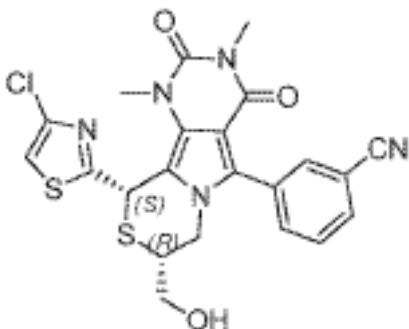
10 3-((8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo o

3-((8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il) benzonitrilo o

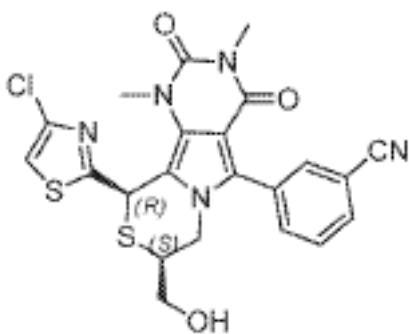
15 3-((8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo



3-((8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo o

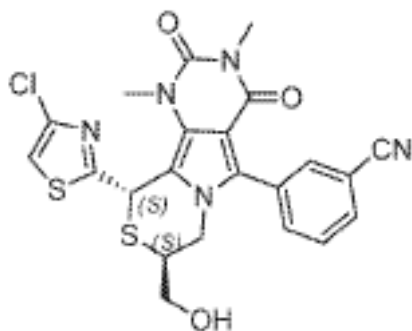


20 3-((8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo



3-((8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-

pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il) benzonitrilo o



3-((8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo

5 Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μ m a 34.6°C

Fase móvil: 22% de metanol + 0.1% v/v DEA/78% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

10 **Ejemplo 12.3a** Diastereómero 1 de 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo, Rt = 16.37 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (1H, s), 7.94-7.90 (1H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 4.27 (1H, dd), 3.98-3.90 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.0-2.90 (1H, m)

15 LC-MS Rt 1.17 min [M+H]⁺ 500.2 (Método 2minlowpHv03)

Ejemplo 12.3b: Diastereómero 2 de 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo, Rt = 11.37 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.0-7.96 (1H, m), 7.94-7.90 (1H, m), 7.83-7.76 (2H, m), 7.71-7.65 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.23-5.17 (1H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.63-3.53 (3H, m), 3.19 (3H, s)

20

LC-MS Rt 1.14 min [M+H]⁺ 500.5 (Método 2minlowpHv03)

Ejemplo 12.3c: Diastereómero 3 de 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido [4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo, Rt = 14.48 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.0-7.96 (1H, m), 7.94-7.90 (1H, m), 7.83-7.76 (2H, m), 7.71-7.65 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.23-5.17 (1H, m), 4.43-4.36 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.63-3.53 (3H, m), 3.19 (3H, s)

25

LC-MS Rt 1.16 min [M+H]⁺ 500.2 (2minlowpHv03)

Ejemplo 12.3d: Diastereómero 4 de 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)benzonitrilo, Rt = 14.48 min

30

LC-MS Rt 1.17 min [M+H]⁺ 500.2 (Método 2minlowpHv03)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (1H, s), 7.94-7.90 (1 H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 6.47 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 4.27 (1H, dd), 3.98-3.90 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.0-2.90 (1H, m)

Ejemplo 12.4a - 12.4c:

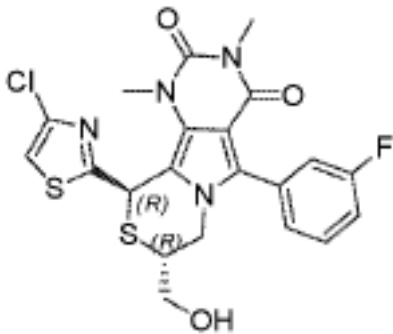
35

(8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1- c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

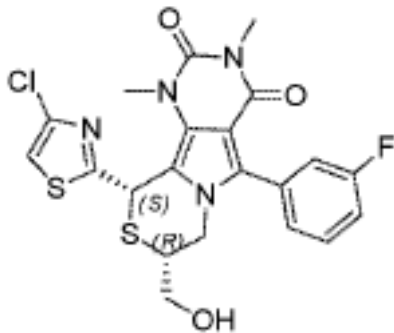
(8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



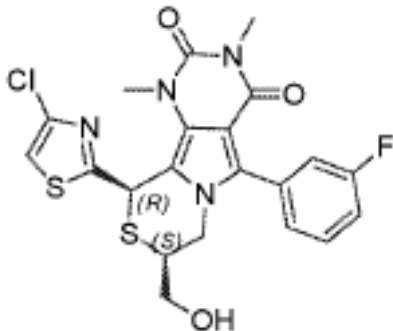
5

(8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

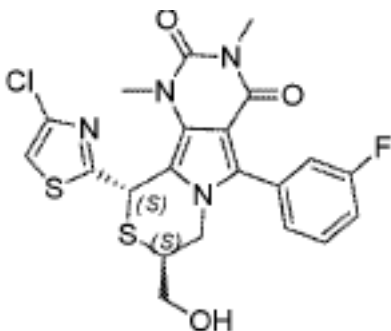


10

(8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



ES 2 628 369 T3

(8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

- Columna: Chiralpak IC 250 x 10 mm, 5 μ m
- 5 Fase móvil: 45% de isopropanol + 0.1% v/v DEA/55% de CO₂
- Flujo: 10 ml/min
- Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 12.4a: Diastereómero 1 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona; Rt = 6.99 min se purificó adicionalmente bajo las siguientes condiciones:

- Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 μ m
- Fase móvil: 30% de metanol + 0.1% v/v de DEA/70% de CO₂
- Flujo: 10 ml/min
- Detección: UV a 220 nm

15 Rt = 12.88 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.78 (1H, s), 7.52-7.44 (1H, m), 7.37-7.26 (3H, m), 6.47 (1H, s), 5.05-4.99 (1H, m), 4.32-4.25 (1H, m), 3.96-3.91 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.04-2.95 (1H, m)

LC-MS Rt 1.19 min [M+H]⁺ 493.2 (Método 2minlowpHv03)

20 **Ejemplo 12.4b:** Diastereómero 2 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 13.85 min

LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 493.1 (2minlowpHv03)

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.78 (1H, s), 7.56-7.47 (1H, m), 7.38-7.26 (3H, m), 6.46 (1H, s), 5.23-5.17 (1H, m), 4.49-4.42 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.61-3.48 (3H, m), 3.18 (3H, m)

Ejemplo 12.4c: Diastereómero 3 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

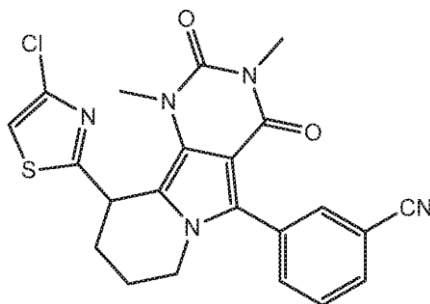
Rt = 8.69 min

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.78 (1H, s), 7.52-7.44 (1H, m), 7.37-7.26 (3H, m), 6.47 (1H, s), 5.05-4.99 (1H, m), 4.32-4.25 (1H, m), 3.96-3.91 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.50-3.43 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.04-2.95 (1H, m)

LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 493.1 (Método 2minlowpHv03)

Ejemplo 13:

35 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo



Etapa 1: 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-

il)butanoato de litio

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1.158 g, 27.6 mmol) a una suspensión de 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-(2H)-il) butanoato de etilo (Ejemplo 9 Etapa 5) (10 g, 26.3 mmol) en THF (99 ml) y agua (32.9 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y se evaporó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.94 min; [M-Li+H]⁺ 367.4; (Método 2minlowpHv03)

Etapa 2: 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-N-metoxi-N-metilbutanamida

Se añadió gota a gota T3P® (31.3 ml, 52.6 mmol) a una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2.70 g, 27.6 mmol), DIPEA (18.39 ml, 105 mmol) y 4-(5-(3-ciclofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-d] pirimidin-6(2H)-il) butanoato de metilo (9.8 g, 26.3 mmol) DMF (263 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se inactivó con agua (250 mL). El precipitado resultante se recogió por filtración a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.03 min [M+H]⁺ 410.5 (2minlowpHv03)

Etapa 3: 3-(6-(4-(4-clorotiazol-2-il)-4-oxobutil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-5-il) benzonitrilo

Se añadió gota a gota solución de complejo de cloruro de litio cloruro de isopropilmagnesio (1.3 M en THF, 2.067 ml, 2.69 mmol) a una solución de 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-4-dihidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-N-metoxi-N-metilbutanamida (1 g, 2.442 mmol) y 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q, etapa 2) (0.533 g, 2.69 mmol) en THF (24.42 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió una porción adicional de solución de complejo de cloruro de litio de cloruro de isopropilmagnesio (1.3 M en THF, 2.067 ml, 2.69 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a 0°C. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac) (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. La trituración con metanol dio el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.26 min [M+H]⁺ 468.4 2minlowpHv03.

Etapa 4: 3-(6-(4-(4-clorotiazol-2-il)-4-hidroxibutil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo se añadió borohidruro de sodio (0.606 g, 16.03 mmol) en porciones a una suspensión de 3-(6-(4-(4-clorotiazol-2-il)-4-oxobutil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (2.5 g, 5.34 mmol) en etanol (53.4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, se inactivó con agua (25 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 470.4 (2minlowpHv03).

Etapa 5: 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il) benzonitrilo

Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3.95 ml, 23.41 mmol) a una solución de 3-(6-(4-(4-clorotiazol-2-il)-4-hidroxibutil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (5 g, 10.64 mmol) y trietilamina (3.56 ml, 25.5 mmol) en DCM (213 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 minuto a -78°C. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (ac) (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5 il)benzonitrilo.

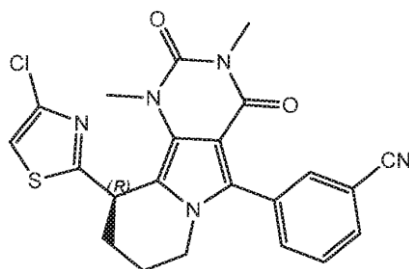
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.72 (3H, mult), 7.63 (1H, t), 7.05 (1H, s), 5.17 (1H, mult), 4.05 (1H, mult), 3.79 (1H, mult), 3.44 (6H, br s), 2.63 (1H, mult), 2.34 (1H, mult), 1.98-1.84 (2H, mult).

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 452.4 (Cl isotopos) (Método 2minLowpHv01)

La separación quiral del racemato por Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos listados a continuación:

Ejemplo 13a:

(R)-3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo



Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C

Fase móvil: 40% de metanol/60% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

5 Detección: UV a 220 nm

Enantiómero (R)-3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-5-il) benzonitrilo Rt = 5.48 min RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, t), 7.65 (1H, s), 5.31 (1H, mult), 3.98 (1H, mult), 3.90 (1H, mult), 3.31 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.36 (1H, mult), 2.26 (1H, mult), 1.84 (1H, mult), 1.68 (1H, mult).

10 LC-MS Rt 1.28 min [M+H]⁺ 452.5 (Método 2minLowpHv03)

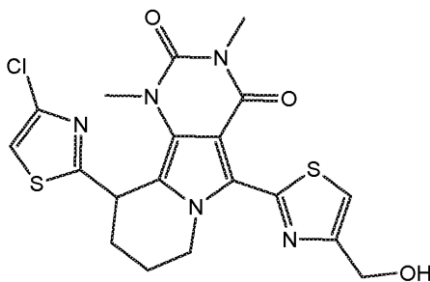
El otro enantiómero (S) se aisló a Rt = 4.54 min

Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon por un método similar al del Ejemplo 13 y 13a a partir del material de partida apropiado (preparado por un método análogo al 4-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il) butanoato de etilo (Ejemplo 9 Etapa 5) usando el compuesto de halo apropiado en la Etapa 3) y usando el compuesto halo apropiado en la etapa 3). El racemato se resolvió mediante cromatografía SFC de acuerdo con las condiciones descritas.

15

Ejemplo 13.1:

20 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



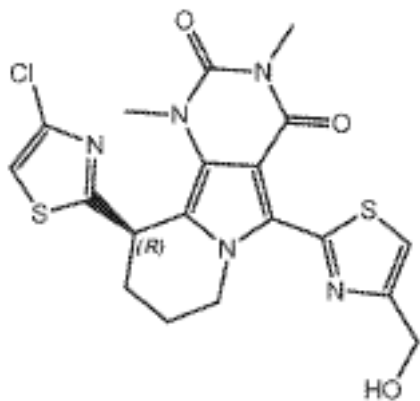
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (1H, s), 7.71 (1H, s), 5.50-5.38 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.64 (1H, d), 4.05 (1H, td), 3.38 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.44-2.27 (2H, m), 1.95 (1H, d), 1.76(1H,m).

LC-MS Rt 1.02 min [M+H]⁺ 464.4/466.4 (Método 2minLowpHv03).

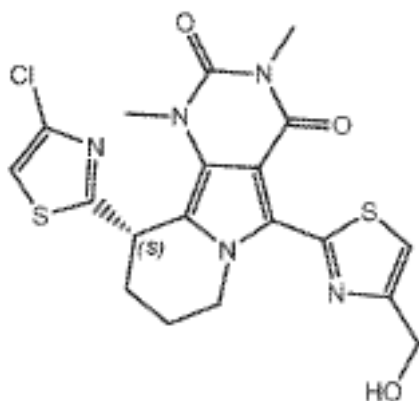
25 **Ejemplo 13.1a**

(R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

(S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)thiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



(R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona o



- 5 (S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Columna: Phenomenex LUX-C4, 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

- 10 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 13.1a:

- Enantiómero 1 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a] indolizina-2,4(1H,3H)-diona: Rt = 3,25 min 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.39 (1H, t), 5.36 (1H, m), 4.65 (2H, d), 4.58 (1H, m), 3.99 (1H, td), 3.32 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.38-2.21 (2H, m), 1.89 (1H, s), 1.69 (1H, obs q).

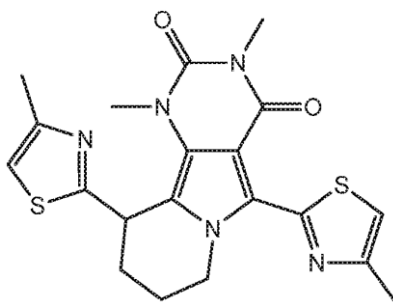
LC-MS Rt 1.06 min [M+H]⁺ 464.3/466.3 (Método 2minLowpHv03)

El segundo enantiómero se aisló a Rt = 4.20 min

Ejemplo 13.2:

1,3-dimetil-5,10-bis(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

ES 2 628 369 T3

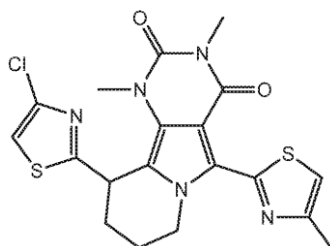


1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (1 H, s), 6.69 (1 H, s), 5.04 (1 H, mult), 4.60 (1 H, mult), 4.01 (1 H, mult), 3.32 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.32 (1 H, mult), 2.21 (1 H, mult), 1.86 (2H, mult).

LC-MS Rt 1.23 min [M+H]⁺ 428.3 (Método 2minLowpHv03)

5 **Ejemplo 13.3:**

10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



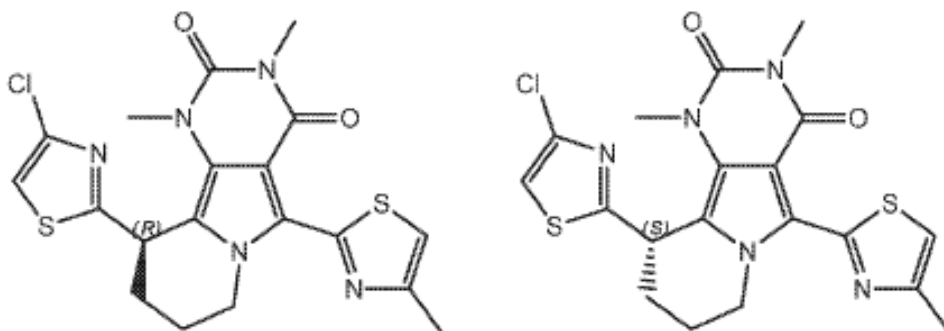
10 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.26 (5H, mult), 7.20 (1H, s), 7.04 (1H, s), 5.15 (1H, mult), 4.67 (1H, mult), 4.24 (1 H, mult), 3.43 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.59 (1H, mult), 2.34 (1H, mult), 2.04-1.89 (2H, mult).

LC-MS Rt 1.30 min; [M+H]⁺ 433.1 (Método 2minLowpHv03).

Ejemplo 13.3a:

15 (R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

(S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



20 Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C
 Fase móvil: 45% de metanol + 0.1% v/v DEA/55% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: 220 nm

Ejemplo 13.3a: Enantiómero 1 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-

ES 2 628 369 T3

tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona Rt = 4.34 min

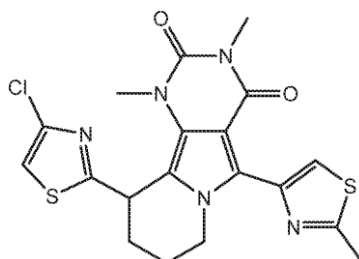
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (1H, s), 7.03 (1H, s), 5.13 (1H, dd), 4.71 (1H, mult), 4.08 (1H, mult), 3.42 (3H, s), 3.41 (3H, s), 2.61 (1H, mult), 2.54 (3H, s), 2.31 (1H, mult), 2.02-1.82 (2H, mult)

LC-MS Rt 1.27 min [M+H]⁺ 448.1 (Método 2minLowpHv03).

5 El segundo enantiómero se aisló a Rt = 6.38 min

Ejemplo 13.4:

10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



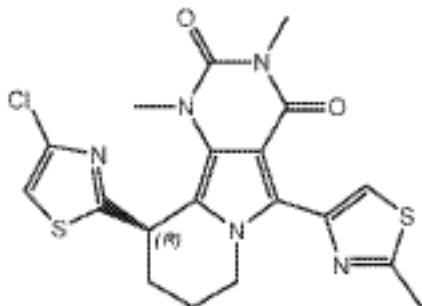
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (1H, s), 7.63 (1H, s), 5.30 (1H, m), 4.04 (1H, d), 3.87 (1H, td), 3.31 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.36 (1H, d), 2.25 (1H, t), 1.87 (1H, d), 1.68 (1H, q).

LC-MS Rt 1.24min [M+H]⁺ 448.4 (Método 2minLowpHv03)

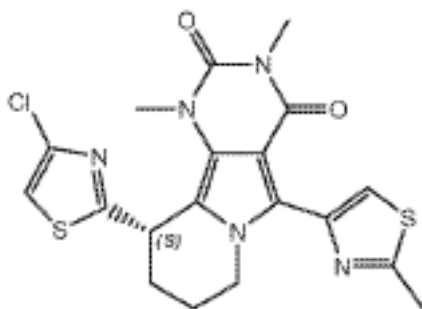
Ejemplo 13.4a:

15 (R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

(S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



20 (R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



(S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Columna: Chiralcel AD-H 250 x 10 mm x 5 um a 35°C

Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 13.4a: Enantiómero 1 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido [4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona: Rt = 3.82 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.30 (t, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.36 (d, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.69 (s, 1H).

LC-MS Rt 1.18 min [M+H]⁺ 448.3 (Método 2minLowpHv04)

El segundo enantiómero se aisló a Rt = 4.91 min.

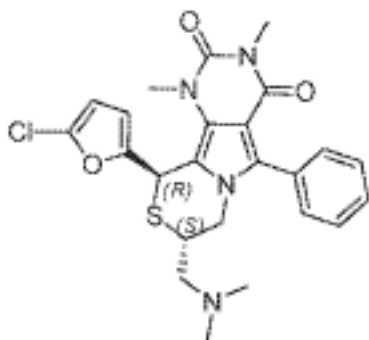
10 Ejemplo 14:

(8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

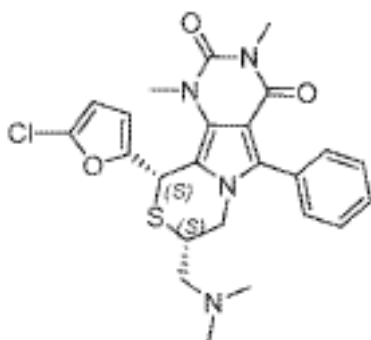
(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

15 (8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

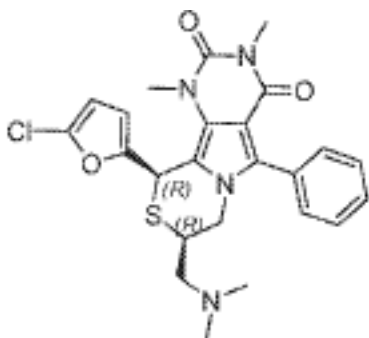
(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



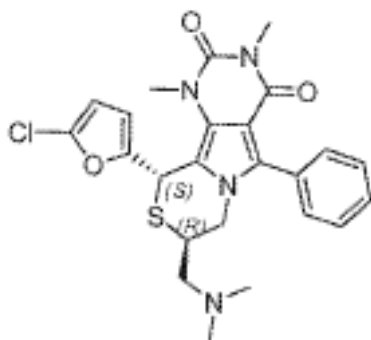
20 (8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



- 5 (8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

- Se añadió anhídrido metanosulfónico (60.9 mg, 0.35 mmol) a una solución de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-((hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona (Ejemplo 12.0) (160 mg, 0.35 mmol) y 2,6-lutidina (0.041 ml, 0.35 mmol) en DCM (16 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó bajo vacío y el residuo se volvió a disolver en THF (6 ml). Se añadió solución de dimetilamina (2M en THF, 6 ml, 12.0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, a 35°C durante 16 horas, a 55°C durante 6 horas, de nuevo a temperatura ambiente durante 3 días, luego a 55°C durante 4 horas, y finalmente se calentó bajo irradiación de microondas a 80°C durante 20 minutos. La mezcla se evaporó bajo vacío. El residuo se redisolvió en DCM y metanol y se cargó en un cartucho Isolute™ SCX-2. La columna se enjuagó primero con metanol/DCM (1:1, 50 ml), después se eluyó con 3.5 M de NH₃/metanol (50 ml). El eluyente básico se evaporó bajo vacío para proporcionar los compuestos del título como una mezcla de diastereoisómeros

LC-MS: Rt 0.75 and 0.78 min [M+H]⁺ 485 (Método 2minLowpHv01)

- 20 Los diastereoisómeros se separaron por resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos del título.

Columna: Chiralcel AD 250 x 10 mm 5u a 35°C

Fase móvil: 20% de metanol + 0.1% de DEA/80% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

- 25 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 14a: Diastereoisómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido [4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 4.85 min

- 30 1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.50-7.44 (5H, m); 6.43 (1H, d); 6.26 (1H, d); 6.14 (1H, s); 4.16-4.06 (2H, m); 3.52-3.47 (4H, s); 3.15 (3H, s); 2.02 (2H, dd); 1.94 (6H, s).

LC-MS Rt 0.84 min [M+H]⁺ 485 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 14b: Diastereoisómero 2 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-

ES 2 628 369 T3

7,8-dihidro-1H-pirimido [4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 6.88 min

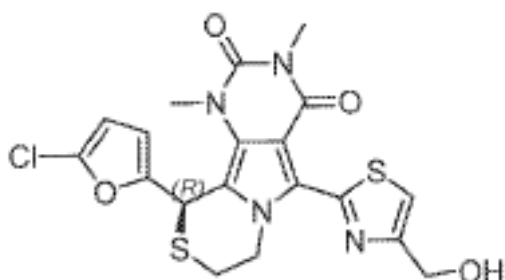
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.50-7.43 (5H, m); 6.42 (1H, d); 6.32 (1H, d); 6.15 (1H, s); 4.35 (1H, dd); 3.70 (1H, dd); 3.64-3.55 (1H, m); 3.53 (3H, s); 3.15 (3H, s); 2.38 (2H, dd); 2.06 (6H, s)

5 LC-MS Rt 0.81 min [M+H]⁺ 485 (Método 2minLowpHv03)

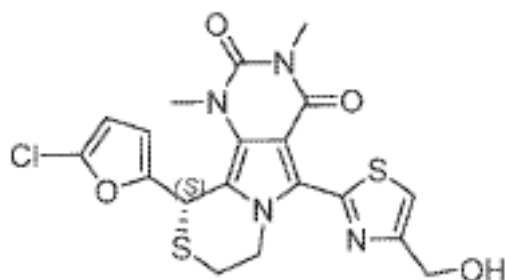
Ejemplo 15:

(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)- diona o

10 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)- diona o



15 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona

20 Etapa 1: 2-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazin-5-il)tiazol-4-carboxilato de tert-butilo en TFA (0.858 ml, 11.14 mmol) se añadió a una mezcla de 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Intermedio GB) (473 mg, 0.743 mmol), trietilsilano (0.119 ml, 0.743 mmol) y triflato de bismuto (244 mg, 0.371 mmol) en tolueno (5.4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ saturado (ac) (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 30-50% proporcionó el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.22 (1H, s), 6.21 (1H, d), 4.58 (1H, dt), 4.42 (1H, m), 4.38 (2H, q), 3.45 (3H, s), 3.21 (3H, s), 2.98 (1H, m), 1.33 (3H, t).

LC-MS Rt 1.41 min [M+H]⁺ 507.3/509.3 (Método 2minLowpHv03)

30 Etapa 2: rac-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

35 Se añadió borohidruro de sodio (45.1 mg, 1.191 mmol) a una solución de 2-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (302 mg, 0.596 mmol) y cloruro de litio (50.5 mg, 1.191 mmol) en etanol (7.50 ml) y THF (15 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas. Se

añadieron más porciones de cloruro de litio (50.5 mg, 1.191 mmol) y borohidruro de sodio (45.1 mg, 1.191 mmol) para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) (50 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.20 (1H, s), 6.17 (1H, d), 5.40 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.54 (1H, dt), 4.38 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.03-2.96 (2H, m)

LC-MS Rt 1.22 min [M+H]⁺ 465.3/467.3 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 3: (R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Separación de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona racémica se llevó a cabo en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título.

Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

15 Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

20 Enantiómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 6.73 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (1H, s), 6.41 (1H, d), 6.19 (1H, s), 6.16 (1H, dd), 5.39 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.53 (1H, dt), 4.38 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.04-2.96 (2H, m).

25 LC-MS Rt 1.17 min [M+H]⁺ 465.2 (Método 2minLowpHv03)

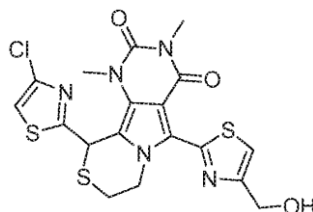
Pureza quiral >99% e.e.

El otro enantiómero se aisló a Rt = 5.07 min

30 Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 15 (etapas 1 y 2) reemplazando el Intermedio GB (etapa 1) con el compuesto de partida apropiado (preparado por un método similar al Intermedio GB del Intermedio F y el halo apropiado y el aldehído comercialmente disponible).

Ejemplo 15.1:

10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina- 2,4(3H,10H)-diona



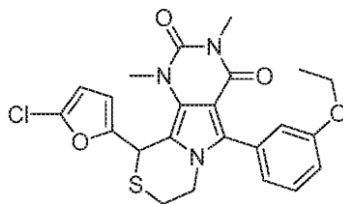
35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.379 (1H, s), 7.69 (1H, s), 6.51 (1H, s), 5.39 (1H, t), 4.72-4.60 (3H, m), 4.30 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.19-3.02 (2H, m)

LC-MS Rt 1.07 min [M+H]⁺ 482.0 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 15.2:

40 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

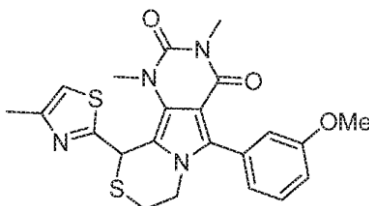


LC-MS Rt 1.32 min $[M+H]^+$ 472.5 (Método 2minLowpHv01)

5 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (1 H, t), 6.99 (2H, t), 6.94 (1 H, d), 6.11 (1 H, d), 5.93 (1H, d), 5.72 (1H, s), 4.21 (1H, mult), 4.10 (3H, mult), 3.59 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.08 (1H, mult), 2.83 (1H, mult), 1.45 (3H, t)

Ejemplo 15.3:

5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

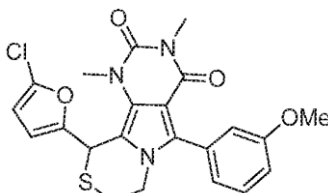


10 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.39 (1H, t), 7.24 (1H, s), 7.04 (1H, dd), 7.01-6.96 (2H, m), 6.37 (1H, s), 4.12 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.01 (1H, m)

LC-MS Rt 1.12 min $[M+H]^+$ 455.3 (Método 2minLowpHv01)

Ejemplo 15.4:

15 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

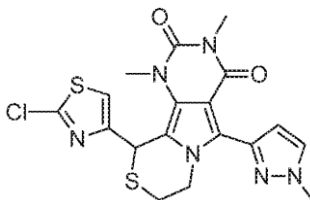


1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.38 (1H, t), 7.02 (3H, obs t), 6.41 (1H, d), 6.15-6.11 (2H, m), 4.12 (1H, dt), 3.97 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.13 (3H, s), 2.98-2.92 (2H, m)

LC-MS Rt 1.26 min $[M+H]^+$ 458.2 (Método 2minLowpHv01)

20 **Ejemplo 15.5:**

10-(2-clorotiazol-4-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

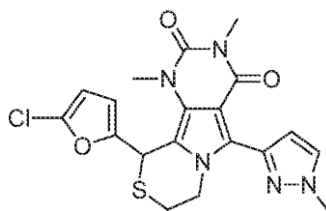


25 1H RMN(400MHz, $DMSO$) δ 7.80 (1H, s), 7.23 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.15 (1H, s), 4.48 (1H, mult), 4.37 (1H, mult), 3.94 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.99 (2H, mult) LC-MS Rt 1.13 min $[M+H]^+$ 449.5 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 15.6:

ES 2 628 369 T3

10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]-pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

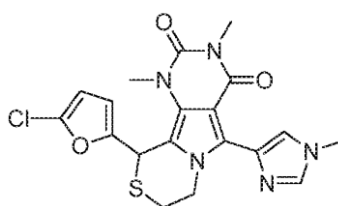


5 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.49 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.09 (1H, d), 5.96 (1H, d), 5.71 (1H, s), 4.61 (1H, mult), 4.46 (1H, mult), 3.99 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.12 (1H, mult), 2.89 (1H, mult)

LC-MS Rt 1.11 min [M+H]⁺ 432.6 (Método 2minLowpHv01)

Ejemplo 15.7:

10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]-pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



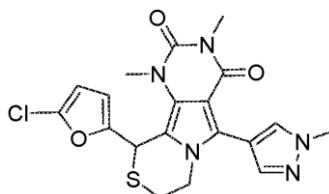
10

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (1H, s), 7.94 (1H, s), 6.11 (1H, mult), 6.00 (1H, mult), 5.72 (1H, s), 4.66 (1H, mult), 4.25 (1H, mult), 4.05 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.19 (1H, mult), 3.02 (1H, mult)

LC-MS Rt 0.76 min [M+H]⁺ 432.6 (Método 2minLowpHv01)

Ejemplo 15.8:

15 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]-pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

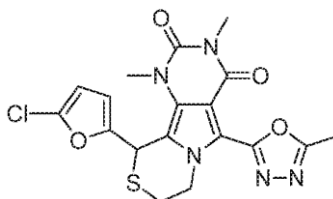


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, s), 7.64 (1H, s), 6.08 (1H, d), 5.92 (1H, d), 5.71 (1H, s), 4.38 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.01 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.08 (1H, ddd), 2.89 (1H, dt).

20 LC-MS Rt 0.80 min [M+H]⁺ 430.2 (Método 2minLowpHv02)

Ejemplo 15.9:

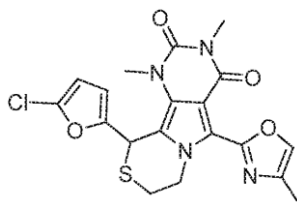
10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona



25 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 6.12 (1H, d), 5.97 (1H, mult), 5.72 (1H, s), 4.78 (1H, mult), 4.60 (1H, mult), 3.60 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.19 (1H, mult), 2.97 (1H, mult), 2.71 (3H, s) LC-MS Rt 0.98 min [M+H]⁺ 465.3 (Método 2minLowpHv01)

Ejemplo 15.10:

10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



5 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD + 5 gotas DMSO-d₆) δ 7.68 (1H, s), 6.25 (1H, d), 6.09 (1H, d), 6.04 (1H, s), 4.85 (1H, dt), 4.35 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.00 (1H, dt), 2.29 (3H, s)

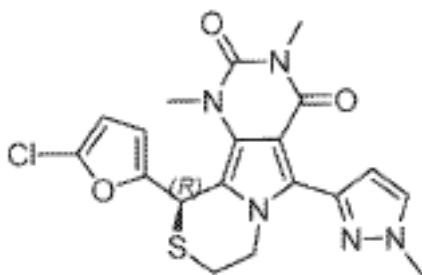
LC-MS Rt 1.27 min [M+H]⁺ 433.1 (Método 2minLowpHv03)

10 Los compuestos de los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga a los Ejemplos 15a y 15b reemplazando el Intermedio GB (etapa 1) con el compuesto de partida apropiado (preparado por un método similar al Intermedio GB a partir del Intermedio F y el compuesto de halo apropiado) y el aldehído comercialmente disponible. Los racematos resultantes se separaron mediante resolución cromatográfica SFC para producir enantiómeros individuales.

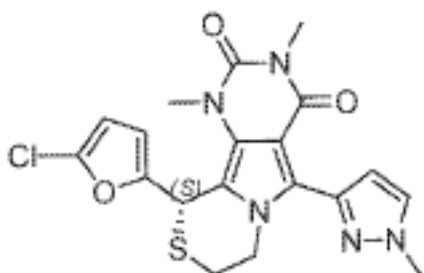
Ejemplo 15.11:

(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

15 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



20

(S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Columna: Chiralcel OD 250 x 10 mm 5 μm a 35.1°C

Eluyente: 50% MeOH/50% scCO₂

25 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220nm

Enantiómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1- c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Rt = 7.67 min

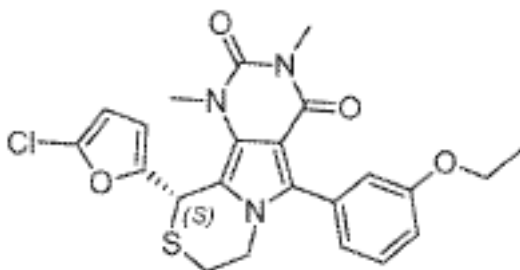
LC-MS Rt 1.12 min [M+H]⁺ 432.1 (Método 2minLowpHv01)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (1H, d), 6.67 (1H, d), 6.39 (1H, d), 6.13 (1H, s), 6.07 (1H, dd), 4.44 (1H, dt), 4.29 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.00-2.94 (2H, m)

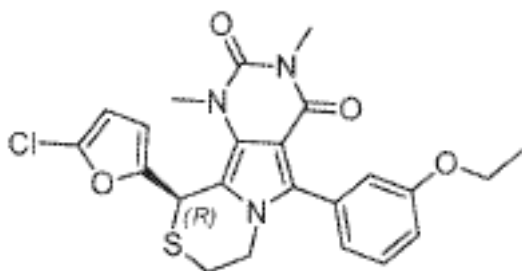
Ejemplo 15.12:

- 5 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



- 10 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

- 15 Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OD-3, 150 x 2.1 mm 3 μm a 40C,

Eluyente: MeOH al 40%/60% de CO₂

Flujo: 0.4 ml/min

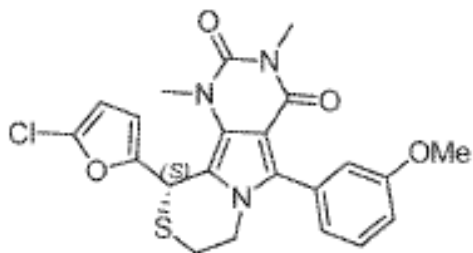
Detección: UV a 220 nm y 254 nm

- 20 Enantiómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Rt = 6.85 min ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, t), 6.98 (3H, mult), 6.10 (1H, d), 5.93 (1H, mult), 5.72 (1H, s), 4.32 (4H, mult), 3.59 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.08 (1H, mult), 2.83 (1H, mult), 1.45 (3H, t)

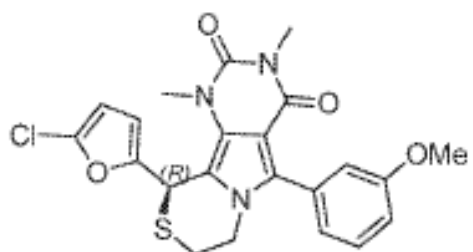
Ejemplo 15.13:

- 25 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



5

(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OD 250 x 10 mm 5 um a 34.8°C

10 Fase móvil: 35% de metanol/65% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220-260 nm

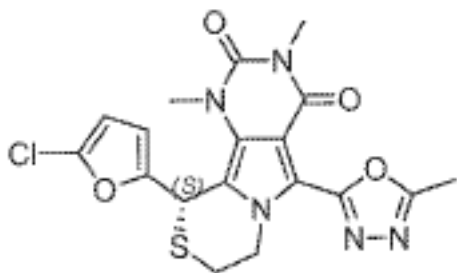
15 Enantiómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Rt = 5.40 min 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 (1H, td), 7.07-6.98 (3H, m), 6.41 (1H, d), 6.16-6.10 (2H, m), 4.12 (1H, dt), 3.98 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.98-2.92 (2H, m)

LC-MS Rt 1.26 min [M+H]⁺ 458.3 (Método 2minLowpHv01)

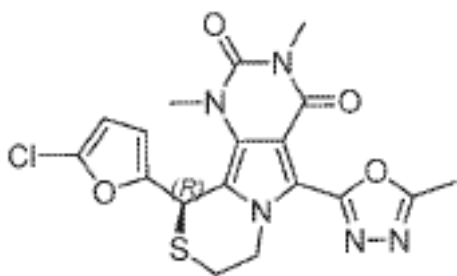
Ejemplo 15.14:

20 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona

(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona



25 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

- 5 Columna: Chiralpak ID, 250 x 10 mm, 5 um a 35°C
 Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

10 Enantiómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Rt = 6.64 min

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.42 (1H, d), 6.23 (1H, s), 6.15 (1H, dd), 4.55 (1H, dt), 4.27 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.07 (1H, dt), 2.98 (1H, m), 2.61 (3H, s) LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 434.3 (Método 2minLowpHv01)

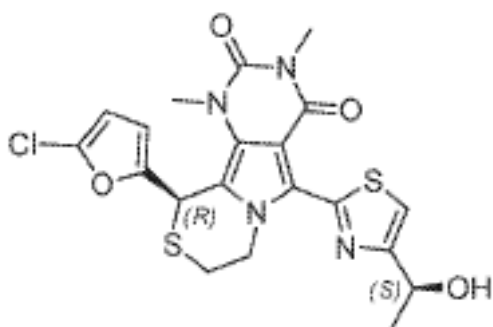
Ejemplo 15:15

15 (R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((S)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona o

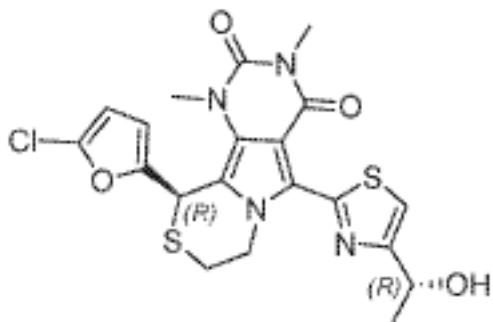
(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((R)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

20 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((S)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

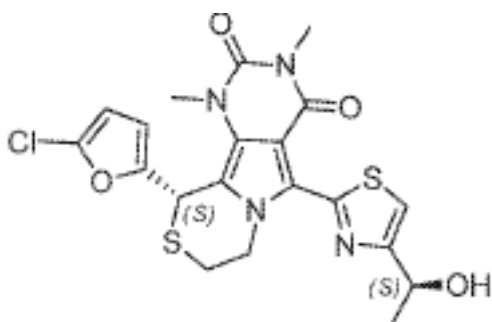
(S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((R)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



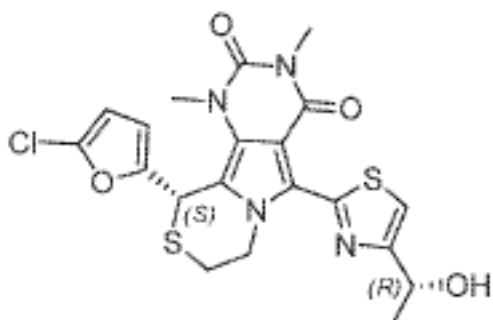
25 (R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((S)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona o



(R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((R)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



- 5 (S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((S)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(S)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((R)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

- 10 Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C
 Fase móvil: 30% de metanol + 0.1% v/v de DEA/70% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

- 15 Diastereoisómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-((S)-1-hidroxi-etil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Rt = 5.72 min

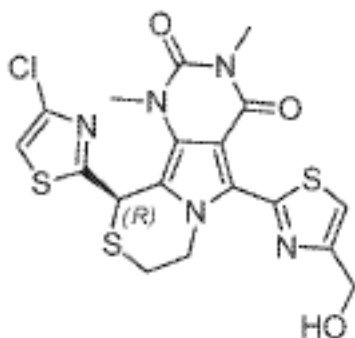
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.20 (1H, s), 6.18 (1H, d), 5.39 (1H, brs), 4.89 (1H, m), 4.53 (1H, dt), 4.41 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.05-2.95 (2H, m), 1.45 (3H, d)

LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 495.2 (Método 2minLowpHv03)

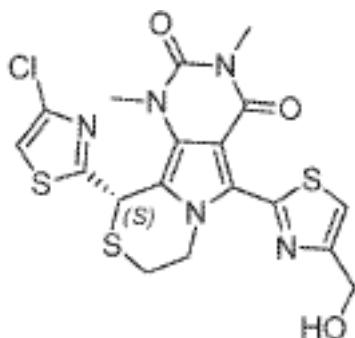
Ejemplo 15.16:

- 20 (R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o
 (S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-

pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



5

(S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak IF 250 x 10 mm, 5 um a 35.1°C

10 Fase móvil: MeOH al 50%/CO₂ al 50%

Flujo: 15 ml/min

Detección: UV a 220nm

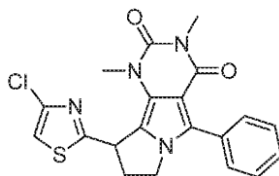
Enantiómero 1 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona Rt = 4.40 min

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (1H, s), 7.68 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.38 (1H, t), 4.67 (1H, m), 4.63 (2H, d), 4.30 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.14 (1H, m), 3.06 (1H, m).

LC-MS Rt 1.08 min [M+H]⁺ 482.3 (Método 2minLowpHv03).

Ejemplo 16:

9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



20

Etapas 1: 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-metoxi-N-metilpropanamida

25 Se añadió lentamente una solución de bromuro de isopropilmagnesio (2.9M, 3.03 mL, 8.79 mmol) a una suspensión de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il) propanoato de etilo (Ejemplo 11.0 etapa 1) (1.5 g, 4.39 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina

ES 2 628 369 T3

comercialmente disponible (0.514 g, 5.27 mmol) en THF (50 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente una porción adicional de solución de bromuro de isopropilmagnesio (2.9M, 3.03 ml, 8.79 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 60 minutos. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 50-100% de EtOAc/hexano, luego con 1-8% de MeOH/EtOAc proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.99 min [M+H]⁺ 371.2 (Método 2minLowpHv03)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.29 (5H, mult), 6.42 (1H, br s), 4.19 (2H, t), 3.45 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.07 (3H, s), 2.64 (2H, t).

Etapa 2 6-(3-(4-clorotiazol-2-il)-3-oxopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

Se añadió gota a gota una solución de complejo de cloruro de litio de cloruro de isopropilmagnesio (1.3M, 2.93 mL, 3.81 mmol) a una solución de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-N-metoxi-N-metilpropanamida (470 mg, 1.269 mmol) y 2 bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q) (252 mg, 1.269 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20-70%/hexano proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.29 min; [M+H]⁺ 429.2 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 3: 6-(3-(4-clorotiazol-2-il)-3-hidroxipropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

Se añadió borohidruro de sodio (415 mg, 10.96 mmol) a una suspensión de 6-(3-(4-clorotiazol-2-il)-3-oxopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (470 mg, 1.096 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado y se extrajo con cloroformo (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.43 (5H, mult), 7.06 (1H, s), (1H, br s), 4.81 (1H, mult), 4.24 (1H, mult), 4.14 (1H, mult), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.35 (1H, mult), 2.14 (1H, mult).

LC-MS Rt 1.14 min [M+H]⁺ 431.1 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 4: 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0.576 ml, 3.41 mmol) en DCM (3 mL) a una solución de 6-(3-(4-clorotiazol-2-il)-3-hidroxipropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (490 mg, 1.137 mmol) y trietilamina (0.792 mL, 5.69 mmol) en DCM (40 mL) a 0°C. Se añadieron porciones adicionales de trietilamina (0.792 ml, 5.69 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0.576 ml, 3.41 mmol) para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por HPLC dirigida a masas bajo las siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título.

Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 um.

Fase móvil: A = 0.1% DEA en agua, B=0.1% DEA en MeCN

45 Gradiente:

0.0-0.5 min: 30 %B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 30 %B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 30-70 %B,

7.2-7.3 min: 70-98 %B,

50 7.3-9.4 min: 98 %B

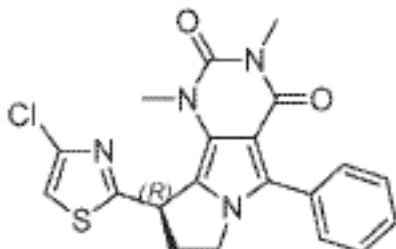
9.4-9.5 min: 30 %B 50 mL/min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.49 (2H, t), 7.42 (1 H, t), 7.06 (1H, s), 5.02 (1H, dd), 4.21 (1H, ddd), 4.11 (1H, ddd), 3.40 (6H, aparente s), 3.12 (1H, mult), 2.82 (1H, dddd).

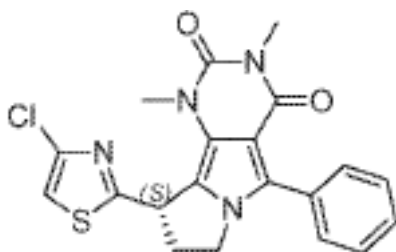
LC-MS Rt 1.27 min; [M+H]⁺ 413.2 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 16a:

- 5 (R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o
(S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



- (R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



- 10 (S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Separación quiral de 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona (Ejemplo 16) por Cromatografía de Fluido Supercrítico en las siguientes condiciones dio el compuesto del título;

- | | |
|----------------|---|
| Columna: | Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm a 35°C |
| 15 Fase móvil: | 50% de metanol + 0.1% v/v de DEA/50% de CO ₂ |
| Flujo: | 10 ml/min |
| Detección: | UV a 220 nm |

Ejemplo 16a: Enantiómero 1 de 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4 (3H,7H)-diona Rt = 3.68 min

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.42 (1H, t), 7.06 (1H, s), 5.02 (1H, d), 4.21 (1H, mult), 4.11 (1H, mult), 3.40 (6H, aparente s), 3.12 (1H, mult), 2.881 (1 H, dd)

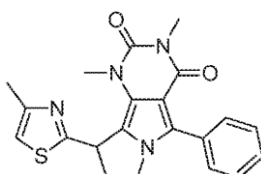
LC-MS Rt 1.30 min [M+H]⁺ 413.2 (Método 2minLowpHv03)

El segundo enantiómero se aisló a Rt = 5.70 min

- 25 Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga al Ejemplo 16 y 16a reemplazando 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q) en la etapa 2 con 2-yodo-4-metiltiazol (Intermedio O).

Ejemplo 16.1:

1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

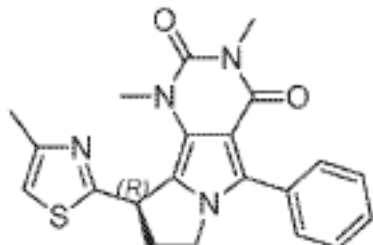


LC-MS Rt 1.19 min [M+H] 393.2 (Método 2minLowpHv03)

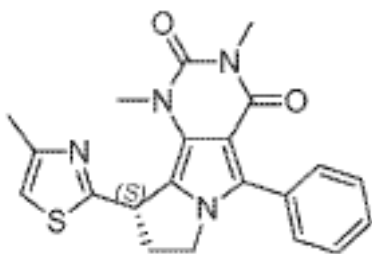
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (2H, d), 7.56-7.41 (3H, mult), 7.03 (1H, s), 5.45 (1H, mult), 4.17 (2H, mult), 3.40 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.31 (1H, mult), 2.94 (1H, mult), 2.65 (3H, s)

Ejemplo 16.1a:

- 5 (R)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o (S)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



- (R)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



- 10 (S)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Columna: Chiralpak AD 250 mm x 10 mm x 5 μm a 35°C

Fase móvil: MeOH al 40% (que contiene 0.1% de DEA)/60°C de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

- 15 **Ejemplo 16.1a:** Enantiómero de 1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido-[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona Rt = 4.01 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (2H, d), 7.49 (2H, t), 7.43 (1H, t), 6.89 (1H, s), 5.16 (1H, d), 4.23 (1H, mult), 4.12 (1H, mult), 3.40 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.16 (1H, mult), 2.83 (1H, mult), 2.53 (3H, s)

LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 393.3 m/z (Método 2minLowpHv03)

- 20 El segundo enantiómero se aisló a Rt = 5.52 min

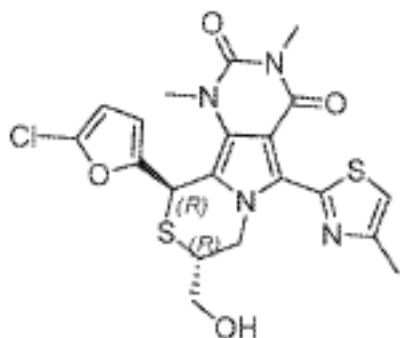
Ejemplo 17:

(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

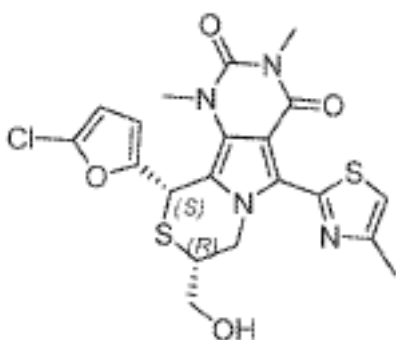
- 25 (8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

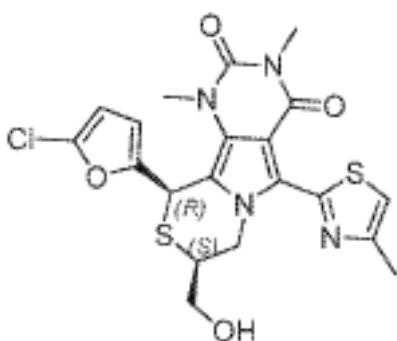
(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



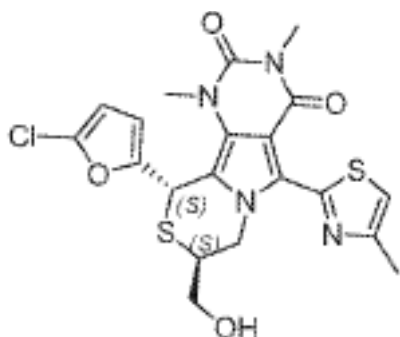
(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



- 5 (8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona



(8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona o



10

(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Etapa 1: 2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)oxirano

- Se añadió lentamente cloruro de p-metoxibencilo (2.326 g, 14.85 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.594 g, 14.85 mmol) en DMF (25 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 25 minutos a continuación se añadió glicidol (1 g, 13.50 mmol) gota a gota durante 25 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NH₄Cl (ac) saturado (30 ml), NaHCO₃ saturado (ac) (50 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-10% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.
- 5 LC-MS Rt 1.05 min [M+H]⁺ 195.8 (Método 2minLowpHv03)
- 10 Etapa 2: 2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)tiirano
- Se añadió tiourea (0.935 g, 12.28 mmol) a una solución de 2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)oxirano (1.084 g, 5.58 mmol) en metanol (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-10% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.
- 15 LC-MS Rt 1.29 min [M-H]⁻ 209.0 (Método 2minLowpHv03)
- Etapa 3: (1-cloro-3-((4-metoxibencil)oxi)propan-2-il)(tritol)sulfano
- Se añadió 2-(((4-metoxibencil)oxi)metil)tiirano (496 mg, 2.359 mmol) a una solución de cloruro de tritilo (598 mg, 2.144 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-5%/hexano, dio un material en bruto que se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título.
- 20 Etapa 4: 6-(3-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tritolio)propil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4 (3H, 6H)-diona
- Se añadió yoduro de potasio (9.80 mg, 0.059 mmol) a una mezcla de 1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirrolol[3,4-d] pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio Nd) (81 mg, 0.294 mmol), (1-cloro-3-((4-metoxibencil)oxi)propan-2-il)(tritol) sulfano (158 mg, 0.323 mmol) (191 mg, 0.587 mmol) en dimetilacetamida (2 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-50% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.
- 25 30 LC-MS Rt 1.82 min [M+H]⁺ 729.3 (Método 2minLowpHv03)
- Etapa 5: 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona
- 35 Se añadió ácido trifluoroacético (0.155 ml, 2.017 mmol) a una suspensión de 6-(3-((4-metoxibencil)oxi)-2-(tritolio) propil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (98 mg, 0.134 mmol), 5-clorofurano-2-carbaldehído (19.30 mg, 0.148 mol) y triflato de bismuto (44.1 mg, 0.067 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una porción adicional de 5-clorofurano-2-carbaldehído (26 mg) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla se diluyó con NaOH 1M (ac) (10 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NH₄Cl (ac) saturado (20 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-90% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto racémico del título.
- 40 LC-MS Rt 1.26 min [M+H]⁺ 479.4 (Método 2minLowpHv03)
- 45 El racemato se separó mediante resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título como un enantiómero único.
- Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C
- Fase móvil: 45% de metanol/55% de CO₂
- Flujo: 10 ml/min
- 50 Detección: UV a 220 nm
- Diastereómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona

SFC Rt = 4.68 min

¹H RMN1 (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (s, 1 H), 6.26 (dd, 1 H), 6.14 (d, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 5.42 (dd, 1 H), 4.04 (dd, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (dd, 1 H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (t, 1H), 2.53 (s, 3H).

LC-MS Rt 1.29 min [M+H]⁺ 479.1 (Método 2minLowpHv03)

- 5 Los siguientes ejemplos listados se prepararon de manera similar al Ejemplo 17, reemplazando 1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 4) (Intermedio Nd) con el material de partida apropiado (preparado de una manera similar al Intermedio Nd usando el compuesto halo apropiado). Los diastereoisómeros se separaron mediante resolución cromatográfica SFC para proporcionar los compuestos del título.

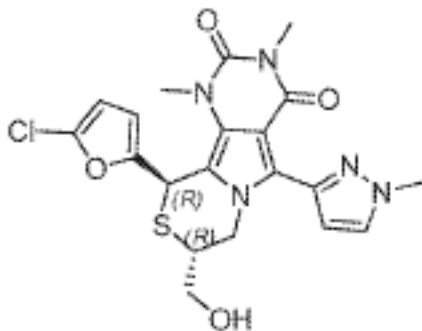
10 **Ejemplo 17.1:**

(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

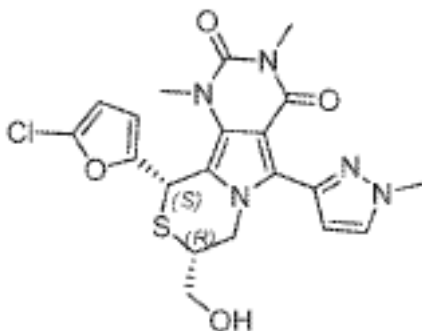
(8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

- 15 (8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

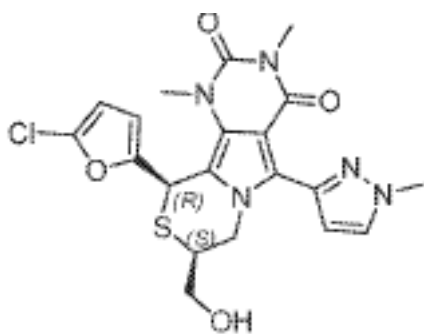
(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



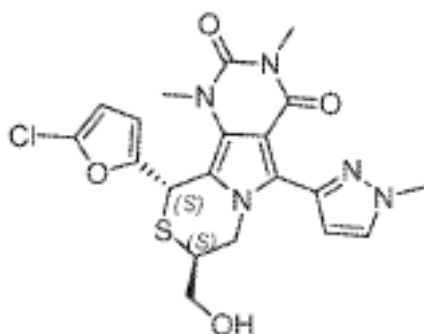
- 20 (8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



(8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



- 5 (8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Fase móvil: 40% de metanol + 0.1% v/v de DEA/60% de CO₂

- 10 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Diastereoisómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 4.28 min

- 15 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (1 H, d), 6.70 (1 H, d), 6.42 (1 H, d), 6.20 (1 H, d), 6.15 (1 H, s), 5.21 (1 H, brs), 4.63 (1H, dd), 4.22 (1 H, dd), 3.92 (3H, s), 3.48 (3H,s), 3.46-3.40 (2H, m), 3.22-3.16 (4H, m).

LC-MS Rt 1.17 min [M+H]⁺ 462.1 (Método 2minLowpHv03)

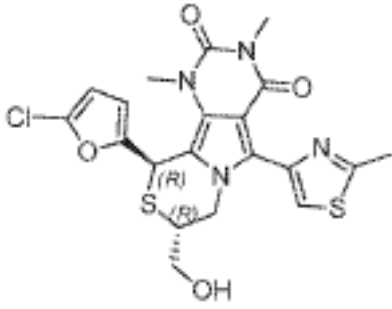
Ejemplo 17.2:

- 20 (8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

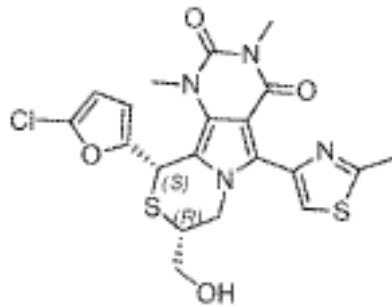
(8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

- 25 (8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

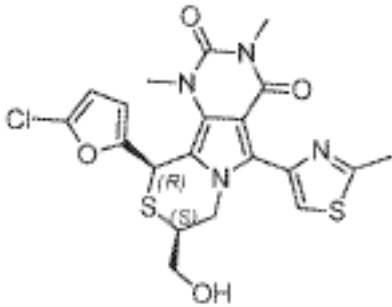
(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



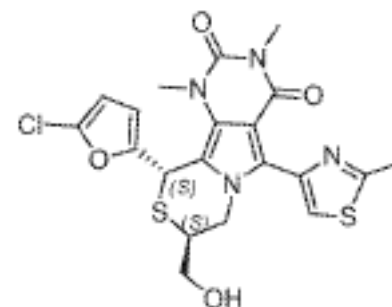
(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



5 (8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



10

(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

15 Fase móvil: 40% de isopropanol + 0.1% v/v DEA/60% de CO₂

ES 2 628 369 T3

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Diastereoisómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirrido [4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

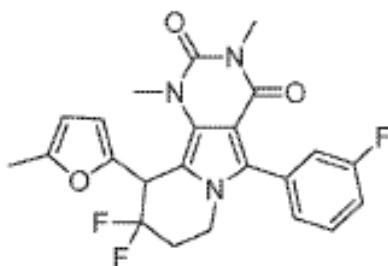
5 Rt = 4.69 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.21 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.17 (dd, 1 H), 4.08 (dd, 1 H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (dd, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (t, 1 H), 2.78 (s, 3H).

LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 479.0 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 18:

10 9,9-difluoro-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirrido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



Etapa 1: 9,9-Difluoro-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidropirrido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H, 3H, 7H)triona

15 Se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida comercialmente disponible (2,77 g, 8,8 mmol) en THF (7 ml) a una suspensión de bromuro de manganeso(II) (1,89 g, 8,8 mmol) en THF (5 ml) y se enfrió a -78°C. Se agregó gota a gota una suspensión de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidropirrido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona (Intermedio L, etapa 1) (750 mg, 2,2 mmoles)

20 en THF (10 ml), seguida de solución de hexametildisilazida de potasio (1 M, 11 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó a -60°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado(aq) (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por HPLC dirigida a masas utilizando las siguientes condiciones dio el compuesto del título.

Columna: columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 μm.

25 Fase móvil: A = ácido fórmico al 0,1% en agua, B = ácido fórmico al 0,1% en MeCN

Gradiente de elución:

0,0-0,5 min: 30% B 30 ml/min

0,5-1,0 min: 30% B 30-50 ml/min

1,0-7,2 min: 30-70% de B, 7,2-7,3 min: 70-98% de B, 7,3-9,4 min: 98% de B

30 9,4-9,5 30% B 50 mL/min

¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (1H, mult), 7,31-7,16 (3H, mult), 4,21 (2H, t), 3,95 (3H, Mult). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -108,7,-110,9.

LC-MS R_t 1,19 min[M+H]⁺ 378,1(Método 2minLowpHv03)

35 Etapa 2: 9,9-Difluoro-5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirrido[4,5-a]indolizina-2,4(1H, 3H)-diona

Se añadió borohidruro de sodio (7,2 mg, 0,19 mmol) a una solución de 9,9-difluoro-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidropirrido[4,5-a]indolizina-2,4,10 (1H,3H,7H)-triona (55 mg, 0,15 mmol) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua(10 ml) y se extrajo con DCM (6 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ7,47 (1H, mult), 7,24-7,12 (3H, mult), 5,29 (1H, t), 4,20-4,13 (1 H, mult) 3,77 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,90-2,69 (2H, mult), 2,34 (1H, mult).

LC-MS Rt 1,10 min[M+H]⁺ 380,1 (Método 2minLowpHv03)

5 Etapa 3: 9,9-Difluoro-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H, 3H)-diona

10 Se añadió cloruro de oro(III) (4 mg, 0,012 mmol) a una suspensión de 9,9-difluoro-5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H, 3H)-diona (47 mg, 0,12 mmol) y 2-metilfuran (15 µl, 0,16 mmol) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó bajo vacío, el residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba evaporada bajo vacío. La purificación mediante HPLC dirigida en masa utilizando las siguientes condiciones dio el compuesto del título.

Columna: columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 µm.

Fase móvil: A = ácido fórmico al 0,1% en agua, B = ácido fórmico al 0,1% en MeCN

15 Gradiente de elución:

0,0-0,5 min: 40% B 30 ml/min

0,5-1,0 min: 40% B 30-50 ml/min

1,0-7,2 min: 40-80% de B, 7,2-7,3 minutos: 80-98% de B, 7,3-9,4 minutos: 98% de B

9,4-9,5 40% de B 50 ml/min

20 ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ7,48(1H, mult), 7,26 (1H, d), 7,22-7,16 (2H, mult), 5,94 (1H, 3,34 (3H, s), 2,60 (1H, mult), 2,33-2,23 (3H, s), 5,04 (1H, t), 4,23 (1H, mult) 4H, mult).

RMN ¹⁹F(376 MHz, CDCl₃)δ-99,9,-112,3.

LC-MS Rt 1,39 min[M+H]⁺ 444,2(Método 2minLowpHv03)

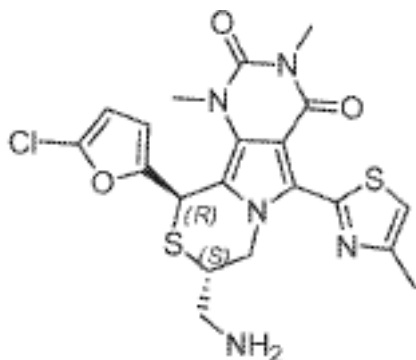
Ejemplo 19:

25 (8R,10R)-8-(Aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

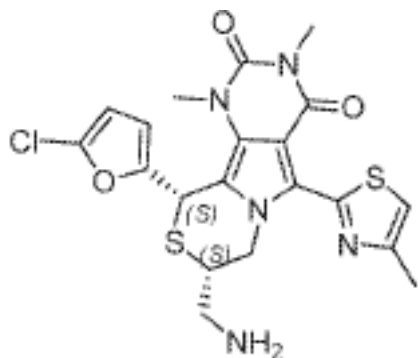
(8R,10S)-8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

30 (8S,10R)-8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

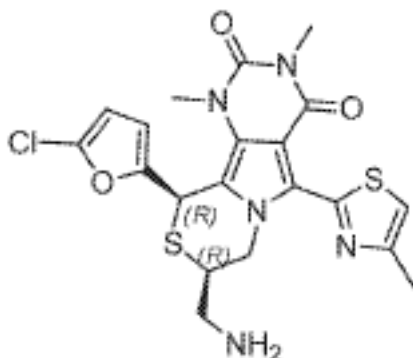
(8S,10S)-8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona.



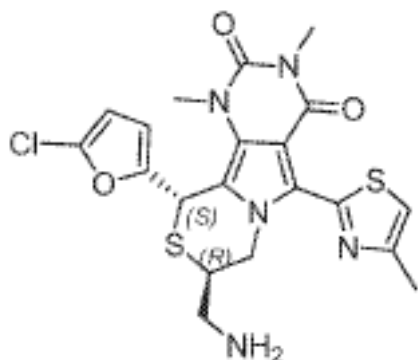
35 (8S,10R)-8-(Aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



(8S,10S)-8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



- 5 (8R,10R)-8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



(8R,10S)-8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-Pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona.

- 10 Etapa 1: 2-(tiiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona

Se añadió tiurea (1,873 g, 24,61 mmol) a una solución de N-(2,3-epoxipropil) ftalimida (2 g, 9,84 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se concentró a vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 ml), se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-50% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.

- LC-MS Rt 1,13 min $[M+H]^+$ 220,4 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 2: 2-(3-Bromo-2-(trilitio)propil)isoindolina-1,3-diona

- 20 Se añadió bromuro de tritilo (1147 mg, 3,55 mmol) en porciones durante 5 minutos a una solución de 2-(tiiran-2-ilmetil)isoindolina-1,3-diona (778 mg, 3,55 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío para

proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 6-(3-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-2-(trilitio)propil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

5 Se añadió carbonato de cesio(1,537 g, 4,72 mmol) a una solución de 1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)1Hpirrolo[3,4-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermedio Nd) (0,652 g, 2,359 mmol) y 2-(3-bromo-2-(trilitio)propil)isindolina-1,3-diona (2,011 g, 2,59 mmol) en dimetilacetamida) y la mezcla se agitó a 55°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua(150 ml) y acetato de etilo(150 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 0-75%/hexano proporcionó el compuesto del título.

10 LC-MS Rt 1,71 min[M+H]⁺ 738,2(Método 2minLowpHv03)

Etapa 4: 10(5-Clorofuran-2-il)-8-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

15 Se añadió ácido trifluoroacético(0,399 ml, 5,18 mmoles) a una solución de 6-(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(trilitio)propil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (764 mg, 1,035 mmol) en tolueno (15 ml) y la mezcla Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadieron triflato de bismuto (340 mg, 0,518 mmol) y 5-clorofurano-2-carbaldehído (203 mg, 1,553 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua(150 ml), NaHCO₃ saturado (aq) (150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc 0-100%/hexano, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

20 LC-MS Rt 1,48 min[M+H]⁺ 608,6 (Método 2minLowpHv03).

25 Etapa 5: 8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido [4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H))-diona como una mezcla de estereoisómeros.

30 Se añadió etanolamina (0,320 ml, 5,30 mmol) a una solución de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H -pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona (537 mg, 0,883 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente durante 16°C, luego se calentó a 70°C durante otras 2,5 horas y de nuevo se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaOH 1M (aq) (50 ml) se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

35 LC-MS Rt 0.82min [M+H]⁺ 478.3 y Rt 0.89min [M+H]⁺ 478.2 (Método 2minLowpHv03). La mezcla se separó por resolución cromatográfica de SFC en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título como un enantiómero único.

Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Fase móvil: 40% de metanol + 0,1% v/v de DEA/60% de CO₂

40 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Diastereoisómero 1 8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H, 10H)-diona

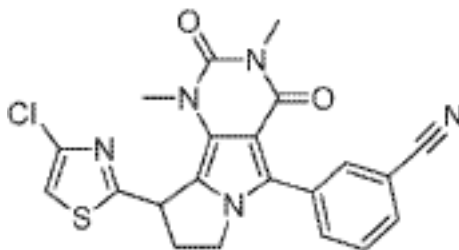
Rt= 3,23 min

45 LC-MS Rt 0,81 min[M+H]⁺ 478,1(Método 2minLowpHv03)

1H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ7,15 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,17 (t, 2H), 4,63 (dd, 1H) , 3,61 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,69 (d, 2H), 2,53 (s, 3H)

Ejemplo 20:

50 3-(9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo



5 Etapa 1: Se añadió 3-(5-(3-Cianofenil))-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1Hpirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propanoato de metilo DBU (0,656 ml, 4,35 mmol) a una solución de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1Hpirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (Ejemplo 9, Etapa 4) (1,22 g, 4,35 mmol) y acrilato de metilo (0,392 ml, 4,35 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadieron otras porciones de acrilato de metilo (0,392 ml, 4,35 mmol) y DBU (0,656 ml, 4,35 mmol) según se requiriera para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse.

10 La reacción se inactivó con NH_4Cl (aq) saturado y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 20-100% de EtOAc/hexano proporcionó un material en bruto que se trituró con DCM/éter dietílico/hexano para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 1,03 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,1 (Método 2minLowpHv03)

15 ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,71 (3H, mult), 7,64 (1H, t), 6,51 (1H, s), 4,24 (2H, t), 3,70 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,69 (2H, t)

Etapa 2: 3-(5-(3-cianofenil))-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1Hpirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-N-metoxi-N-metilpropanamida

20 Se añadió lentamente bromuro de isopropilmagnesio (2,82 ml, 8,19 mmol) a una suspensión de 3-(5-(3-fluorofenil))-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H (3 g, 3,28 mmoles) en THF (30 ml) y se añadió cloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (0,319 g, 3,28 mmol) en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con NH_4Cl (aq) saturado y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La trituración con DCM/hexano proporcionó el compuesto del título.

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (3H, mult), 7,64 (1H, t), 6,57 (1H, s), 4,27 (2H, t), 3,62(3H, S), 3,36 (3H, s), 3,18(3H, s), 2,78(2H, t).

LC-MS Rt 0,97 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396,5 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 3: 3-(6-(3-(4-Clorotiazol-2-il)-3-oxopropil))-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1Hpirrolo[3,4d]pirimidin-5-il)benzonitrilo

30 Se añadió lentamente disolución de complejo de cloruro de litio de cloruro de isopropilmagnesio (4,58 ml, 5,95 mmoles) a una suspensión de 3-(5-(3-cianofenil))-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-N-metoxi-N-metilpropanamida (784 mg, 1,983 mmol) y 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q, etapa 2) (394 mg, 1,983 mmol) en THF(30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (aq) saturado y se extrajo con EtOAc(2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 10-60%/hexano proporcionó el compuesto del título.

35 ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,59 (4H, mult), 7,51 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,41(2H, t), 3,50 (2H, S), 3,35 (3H, s)

LC-MS Rt 1,20 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,0 (Método 2minLowpHv03)

40 Etapa 4: 3-(6-(3-(4-Clorotiazol-2-il)-3-hidroxiopropil))-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1Hpirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo

45 Se añadió borohidruro de sodio (408 mg, 10,80 mmol) a una solución de 3-(6-(3-(4-clorotiazol-2-il)-3-oxopropil))-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1Hpirrolo [3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (490 mg, 1,080 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Durante 25 minutos, después se inactivó con NaHCO_3 saturado (aq) y se extrajo con cloroformo (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,59 (4H, mult), 7,09 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,91(1H, mult), 4,16 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,33 (1H, mult), 2,24 (1H, mult).

LC-MS Rt 1,11 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,1 (Método 2minLowpHv03)

5 Etapa 5 3-(9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo

10 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico(0,445 ml, 2,63 mmol) a una solución de 3-(6-(3-(4-clorotiazol-2-il))-3-hidroxiopropil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1Hpirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (600 mg, 1,316 mmol) y trietilamina (0,550 mL, 3,95 mmol) en DCM MI). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadieron porciones adicionales de trietilamina (0,550 ml, 3,95 mmoles) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,445 ml, 2,63 mmoles) para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (aq) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20-80%/hexano dio un material bruto que se trituró con DCM/éter dietílico/hexano para proporcionar el compuesto del título.

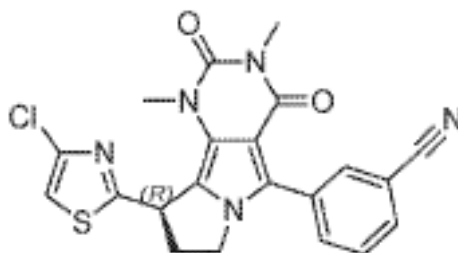
^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 7,92(1H, mult), 7,88 (1H, mult), 7,71 (1H, mult), 7,61 (1H,), 3,40 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,15 1 H, mult), 2,86 (1H, Mult).

LC-MS Rt 1,23 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,1 (Método 2minLowpHv03)

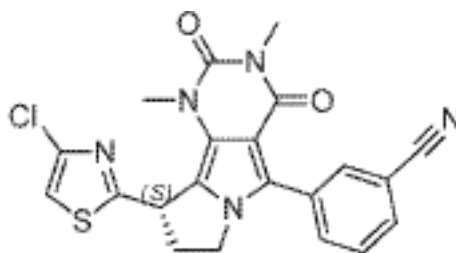
Ejemplo 20a:

20 (R)-3-(9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo o

(S)-3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo



25 (R)-3-(9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo o



(S)-3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo

30 La separación quiral del Ejemplo 20 racémico mediante Cromatografía de Fluido Supercrítico usando las siguientes condiciones dio el compuesto del título:

Columna: Chiralpak IA, 250 x 10 mm, 5 μm a 35°C,

Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO_2

Flujo: 10 ml/min

35 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 20a: Enantiómero 1 de 3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-

pirimido[4,5-a]pirrolizina-5-il)benzotrilo SFC Rt = 4,77 minutos,

^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (1H, mult), 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, mult), 7,61 (1H, S), 5,04 (1H, d), 4,26 (1 H, mult), 4,11 (1H, mult), 3,41 (3H, s), 3,41 (3H, s, pico distinto), 2,86 (1 H, mult)

LC-MS Rt 1,24 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,0 m/z (Método 2minLowpHv03)

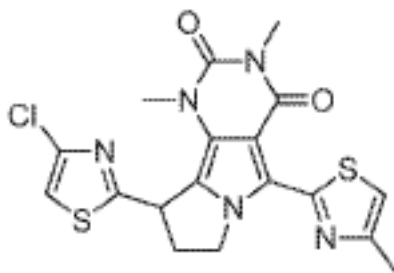
5 El otro enantiómero se aisló a Rt = 6,97 minutos.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente a los Ejemplos 20 reemplazando el 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolizina-5-il)benzotrilo con el compuesto de partida apropiado (descrito más adelante).

El Ejemplo 20.2 se separó mediante cromatografía SFC para proporcionar el Ejemplo 20.2^a

10 **Ejemplo 20.1:**

9-(4-Clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizina-4(3H,7H)-diona

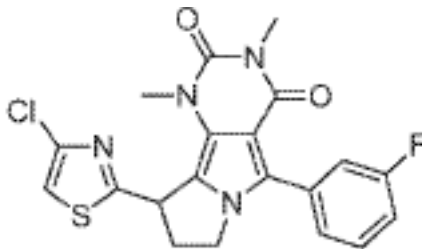


15 ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (1H, s), 7,02 (1H, s), 5,04 (1H, mult), 4,97 (1H, mult), 4,52 (1H, mult), 3,47(3H, s), 3,40(3H, s), 2,83(1 H, mult), 2,51(3H, s) LC-MS Rt 1.39 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.4

(Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 20.2:

9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



20

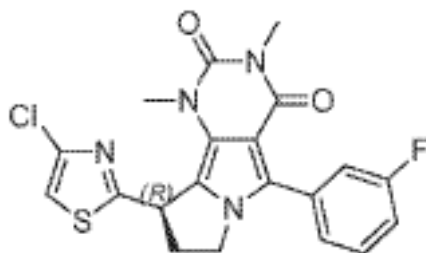
LC-MS Rt 1,30 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ MS 431,5 (Método 2minLowpHv03)

^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,39 (2H, mult), 7,34 (1H, mult), 7,12 (1 H, mult), 7,06 (1H, 4,21 (1H, mult), 4,11 (1H, mult), 3,40 (6H, s aparente), 3,12 (1H, mult), 2,83(1H, mult).

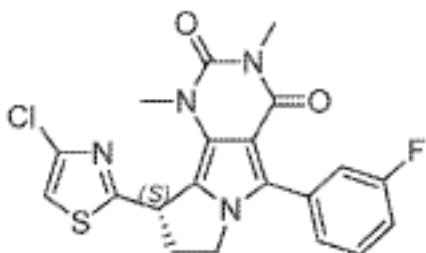
Ejemplo 20.2a:

25 (R)-9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona

(S)-9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona



(R)-9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona o



5 (S)-9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm a 35°C

Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO₂

10 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 20.2a Enantiómero 1 de 9-(4-Clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

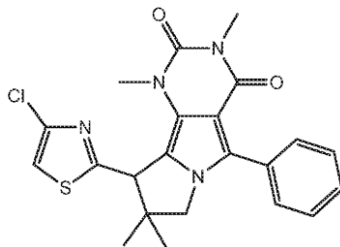
Rt = 3,24 minutos

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.37 (2H, mult), 7.34 (1 H, d), 7.11 (1 H, t), 5.02 (1 H, d), 4.22 (1 H, mult), 4.11 (1H, t), 3.39 (3H, s), 3.39 (3H, s, pico distinguible), 3.12 (1 H, mult), 2.82 (1 H, dd)

LC-MS Rt 1.30 min [M+H]⁺ 431.1 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 21

9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirrido [4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



20

Etapa 1: 7-((4-clorotiazol-2-il)(hidroxi)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

25 Se añadió lentamente disolución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio con cloruro de litio (1.3 M, 2.82 mL, 3.67 mmol) a 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q, etapa 2) (729 mg, 3.67 mmol) en THF (2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y después se añadió gota a gota a 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-carbaldehído (intermedio Na) (416 mg, 1.469 mmol) en THF (8 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado y se extrajo con DCM (3x). Los extractos

orgánicos combinados se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 40-100%/hexano luego con MeOH al 5-10%/EtOAc proporcionó un material en bruto que se trituró con DCM/EtOAc/ éter dietílico/hexano para proporcionar el compuesto del título.

5 LC-MS Rt 1.11 min; [M+H]⁺ 403.1 (Método 2minLowpHv03) 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.04 (1 H, s), 7.79-7.73 (3H, mult), 7.48-7.38 (3H, mult), 7.25 (1 H, d), 6.39 (1 H, d), 3.47 (3H, s), 3.22 (3H, s).

Etapa 2: 3-(4-clorotiazol-2-il)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

10 Se añadió complejo de trifluoruro de boro THF (0.028 ml, 0.255 mmol) a una solución de 7-((4-clorotiazol-2-il) (hidroxi)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (114 mg, 0.283 mmol) y (1-metoxi-2-metilprop-1-en-1-il)oxi)trimetilsilano (0.143 mL, 0.707 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20-80%/hexano proporcionó el compuesto del título.

15 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (1 H, s), 7.92 (2H, d), 7.51 (2H, t), 7.43 (1 H, t), 7.04 (1 H, s), 5.11 (1 H, s), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.44 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.33 (3H, s).

LC-MS Rt 1.49 min [M+H]⁺ 487.5 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 3: 7-(1-(4-clorotiazol-2-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

20 Se añadió borohidruro de sodio (46.6 mg, 1.232 mmol) a una mezcla de 3-(4-clorotiazol-2-il)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (120 mg, 0.246 mmol) y cloruro de litio (52.2 mg, 1.232 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

25 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.71 (1H, s), 7.89 (2H, d), 7.50 (2H, t), 7.41 (1H, t), 7.04 (1 H, s), 5.05 (1 H, s), 3.73 (3H, s), 3.50 (1 H, d), 3.43 (3H, s), 3.38 (1 H, d), 1.19 (3H, s), 1.10 (3H, s).

LC-MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 459.1 (Método 2minLowpHv03)

30 Etapa 4: 3-(4-clorotiazol-2-il)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilpropil metanosulfonato

35 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.034 mL, 0.436 mmol) a una solución de 7-(1-(4-clorotiazol-2-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (100 mg, 0.218 mmol) y trietilamina (0.076 mL, 0.545 mmol) en DCM (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un material bruto que se usó sin purificación adicional; LC-MS Rt 1.40 min [M+H]⁺ 537,5 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 5: 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

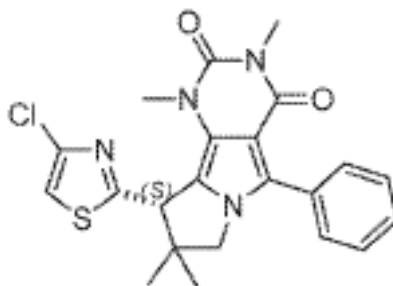
40 Se añadió hidruro de sodio (60% en peso, 38.0 mg, 0.950 mmol) a una solución de 3-(4-clorotiazol-2-il)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetilpropilo (170 mg, 0.317 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 20-100% EtOAc/hexano dio el compuesto del título.

45 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (2H, d), 7.50 (2H, t), 7.44 (1 H, t), 7.09 (1 H, s), 4.55 (1 H, s), 4.10 (1 H, d), 3.78 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.06 (3H, s) LC-MS Rt 1.40 min [M+H]⁺ 441.1 (Método 2minLowpHv03)

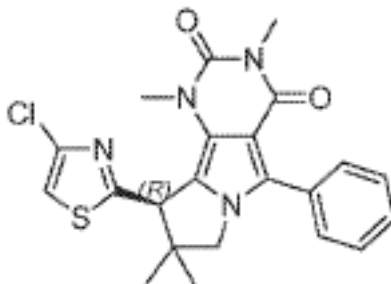
Ejemplo 21a:

50 (S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona o

(R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona



(S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona



- 5 (R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona

La separación quiral del Ejemplo 21 racémico mediante Cromatografía de Fluido Supercrítico se llevó a cabo usando las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título:

- Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C
 10 Fase móvil: 30% de metanol/70% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 21a: Enantiómero 1 de 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

- 15 Rt = 5.48 min

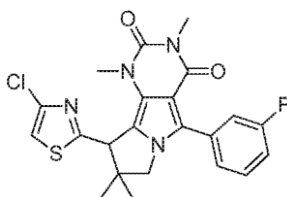
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.33 (1 H, t), 7.00 (1 H, s), 4.45 (1 H, s), 4.00 (1 H, d), 3.68 (1H, d), 3.30 (3H, s), 3.23 (3H, s), 1.27 (3H, s), 0.96 (3H, s) LC-MS Rt 1.39 min [M+H]⁺ 441.1 (Método 2minLowpHv03)

El otro enantiómero se aisló a Rt = 4.27 min

- 20 Los siguientes compuestos listados se prepararon de una manera similar al Ejemplo 21, usando el material de partida apropiado (cuyas preparaciones se describen a continuación):

Ejemplo 21.1:

9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



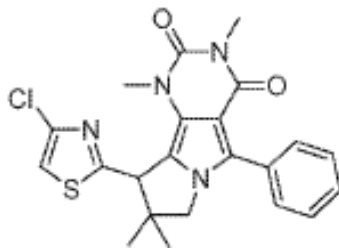
- 25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (2H, mult), 7.38 (1H, mult), 7.15 (1H, mult), 7.10 (1 H, s), 4.55 (1 H, s), 4.11 (1 H, d), 3.77 (1 H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.07 (3H, s).

LC-MS Rt 1.42 min $[M+H]^+$ 459.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 21.2:

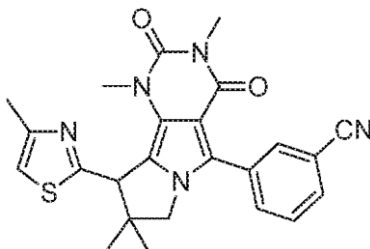
9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



- 5 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (2H, d), 7.50 (2H, t), 7.44 (1 H, t), 7.09 (1 H, s), 4.55 (1 H, s), 4.10 (1 H, d), 3.78 (1 H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.06 (3H, s) LC-MS Rt 1.40 min $[M+H]^+$ 441.1 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 21.3

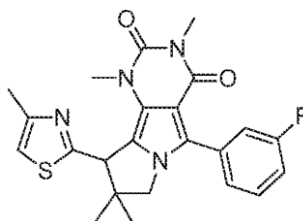
- 10 3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzoniitrilo



- 15 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1 H, d), 7.88 (1 H, s), 7.71 (1 H, d), 7.62 (1 H, t), 6.99 (1 H, s), 4.88 (1H, s), 4.16 (1 H, d), 3.76 (1 H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.59 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.11 (3H, s) LC-MS Rt 1.30 min; $[M+H]^+$ 446.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 21.4:

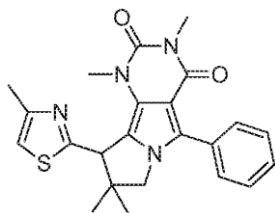
5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



- 20 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (2H, mult), 7.37 (1 H, d), 7.14 (1 H, mult), 7.00 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.10 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.61 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.12 (3H, s).
LC-MS Rt 1.35 min $[M+H]^+$ 439.3 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 21.5:

1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (2H, d), 7.51 (2H, t), 7.45 (1 H, t), 7.03 (1 H, s), 5.03 (1 H, s), 4.08 (1 H, d), 3.81 (1 H, d), 3.40 (3H,s), 3.32 (3H, s), 2.64 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.13 (3H, s)

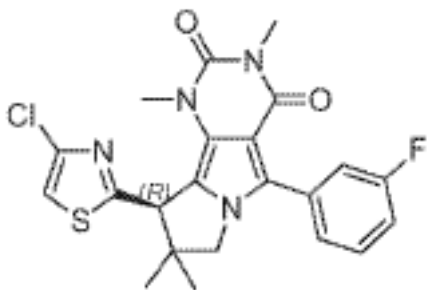
LC-MS Rt 1.34 min [M+H]⁺ 421.5 (Método 2minLowpHv03)

- 5 Los compuestos de los siguientes Ejemplos listados se prepararon mediante resolución cromatográfica SFC del racemato apropiado.

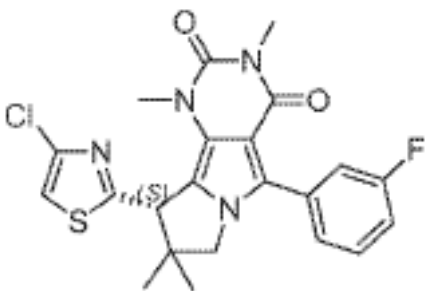
Ejemplo 21.6:

(R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

- 10 (S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



(R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



- 15

(S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

- 20 Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Enantiómero 1 de 9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

- 25 Rt = 1.99 min

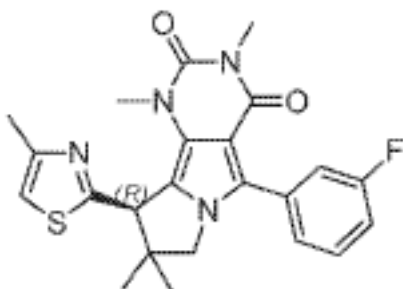
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.42 (2H, mult), 7.37 (1H, mult), 7.13 (1H, mult), 7.09 (1 H, s), 4.54 (1 H, s), 4.11 (1H, d), 3.77 (1 H, d), 3.39 (3H, s), 3.32 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.06 (3H, s)

LC-MS Rt 1.45 min [M+H]⁺ 459.3 (Método 2minLowpHv03)

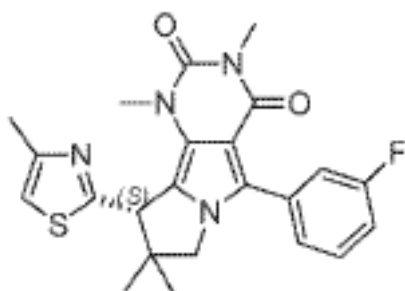
Ejemplo 21.7:

- 5 (R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

(S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



- 10 (R)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



(S)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

- 15 Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Fase móvil: 20% de metanol/80% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

- 20 Enantiómero 1 de 5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4 (3H,7H)-diona

Rt = 3.13 min

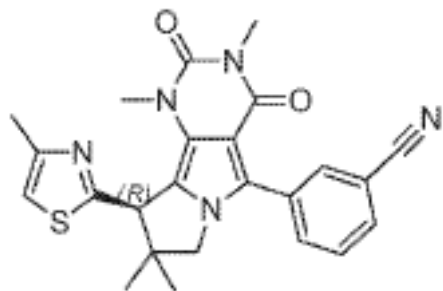
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (2H, mult), 7.38 (1 H, mult), 7.12 (1 H, mult), 6.85 (1 H, s), 4.54 (1 H, s), 4.14 (1 H, d), 3.75 (1 H, d), 3.39 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.02 (3H, s)

- 25 LC-MS Rt 1.39 min [M+H]⁺ 439.3 (Método 2minLowpHv03)

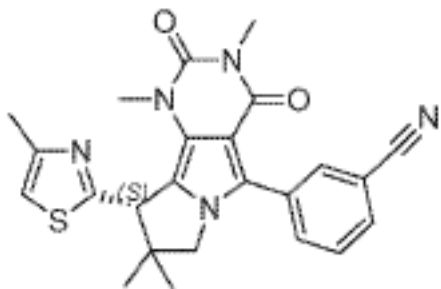
Ejemplo 21.8:

(R)-3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-5-il) benzonitrilo o

- 30 (S)-3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-5-il) benzonitrilo



(R)-3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il) benzonitrilo



- 5 (S)-3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il) benzonitrilo

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C

Fase móvil: 20% de metanol/80% de CO₂

- 10 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Enantiómero 1 de 3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo

Rt = 3.80 min

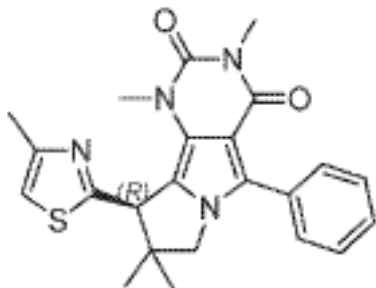
- 15 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (1 H, d), 7.88 (1 H, s), 7.72 (1 H, d), 7.63 (1 H, t), 7.02 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.15 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.40 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.62 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.13 (3H, s).

LC-MS Rt 1.30 min; [M+H]⁺ 446.4 (Método 2minLowpHv03)

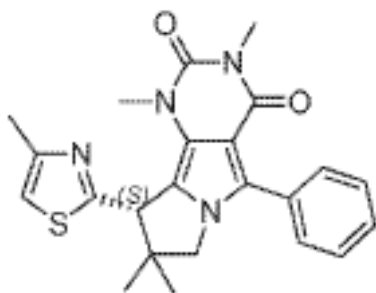
Ejemplo 21.9:

- 20 (R)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

(S)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



(R)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



5 (S)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Fase móvil: 25% de metanol/75% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

10 Detección: UV a 220 nm

Enantiómero 1 de 1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

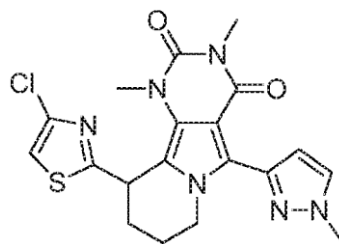
R_t = 2.89 min

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.41 (1 H, t), 6.83 (1 H, s), 4.54 (1 H, s), 4.13 (1 H, d), 3.74 (1H, d), 3.38 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.48 (3H, s), 1.35(3H, s), 1.00 (3H, s)

LC-MS R_t 1.33 min; [M+H]⁺ 421.3 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 22:

10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



20

Etapa 1: 1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

25 El compuesto del título se preparó por un método similar a 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)benzocitrilo (Ejemplo 9.0, Etapa 4), reemplazando 3-bromobenzonitrilo con 3-yodo-1-metil-1H-pirazol en la Etapa 3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (1 H, s), 7.74 (1 H, d), 7.36 (1 H, d), 6.67 (1 H, s), 3.91 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.24 (3H, s).

LC-MS R_t 1.85 min [M+H]⁺ 259.0 (Método 5minLowpHv01)

Etapa 2: 4-(1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-N-metoxi-N-metilbutanamida

30 Se suspendieron 1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (800 mg, 3.09 mmol), (11.100 ml) 4-bromo-N-metoxi-N-metilbutanamida (Intermedio P) (843 mg, 4.01 mmol) y carbonato de cesio (2011 mg, 6.17 mmol) en DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por HPLC dirigida a masas bajo las

ES 2 628 369 T3

siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título.

Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 μ m.

Fase móvil: A = 0.1% DEA en agua, B = 0.1% DEA en MeCN

Gradiente:

5 0.0-0.5 min: 10 %B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 10 %B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 10-35 %B, 7.2-7.3 min: 35-98 %B, 7.3-9.4 min: 98 %B

9.4-9.5 10 %B 50 mL/min

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (1 H, d), 6.91 (1 H, s), 6.84 (1 H, d), 4.27 (2H, t), 3.91 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.05 (3H, s), 2.32 (2H, t), 1.92 (2H, quint).

LC-MS Rt 0.87 min [M+H]⁺ 389.6 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 3: 6-(4-(4-clorotiazol-2-il)-4-oxobutil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

15 Se añadió lentamente complejo de cloruro de isopropilmagnesio con cloruro de litio (solución 3M en THF, 1.188 ml, 1.545 mmol) a una solución de 4-(1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-6 (2H-il)-N-metoxi-N-metilbutanamida (200 mg, 0.515 mmol) y 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q, etapa 2) (112 mg, 0.566 mmol) en THF (3.280 ml) a 0°C. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de complejo de cloruro de litio de cloruro de isopropilmagnesio (solución 3M en THF, 300 μ l) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado (6 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 50-70%, proporcionó el compuesto del título.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (1 H, s), 7.70 (1 H, d), 6.93 (1 H, s), 6.82 (1 H, d), 4.35 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.06 (2H, t), 2.09 (2H, t)

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 447.2 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 4: 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

30 Se añadió clorhidrato de piridina (6.02 g, 52.1 mmol) a una suspensión de 6-(4-(4-clorotiazol-2-il)-4-oxobutil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (2.33 g, 5.21 mmol) en metanol (82 ml) y agua (8.17 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó luego con cloroformo (300 ml), se lavó con HCl 1M (ac) (3 x 100 ml) y NaHCO₃ saturado (ac) (100 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 50-80% proporcionó un material en bruto que se trituró con metanol para dar el compuesto del título.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (1 H, d), 7.80 (1 H, s), 6.94 (1 H, d), 6.66 (1 H, t), 4.15 (2H, t), 3.96 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.57 (2H, q).

LC-MS Rt 1.16 min [M+H]⁺ 429.3 (Método 2minLowpHv03)

40 Etapa 5: 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4 (1H,3H)-diona

45 Una suspensión de 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4 (1H,3H)-diona (25 mg, 0.058 mmol) y platino al 10% sobre carbono (12 mg, 6.15 μ mol) en etanol (2.2 ml) y THF (6.6 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 días. La mezcla se filtró y el residuo se enjuagó a fondo con etanol y los filtrados combinados se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 80% de EtOAc/hexano proporcionó un material en bruto que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título.

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 6.72 (1 H, d), 5.28 (1 H, m), 4.46 (1H, obs d), 3.39 (3H, s), 3.88 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.39-2.31 (2H, m), 2.25 (1 H, t), 1.87 (1 H, d), 1.64 (1 H, q)

LC-MS Rt 1.14 min [M+H]⁺ 431.4 (Método 2minLowpHv03)

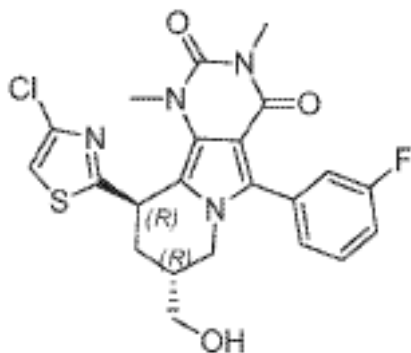
Ejemplo 23a, 23b y 23c:

(8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o

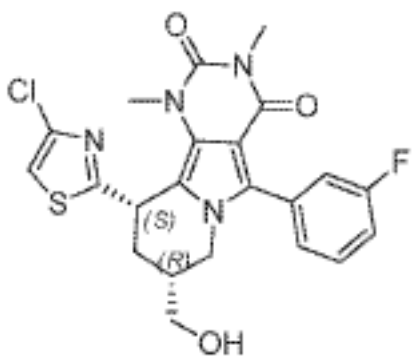
- 5 (8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o

(8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o

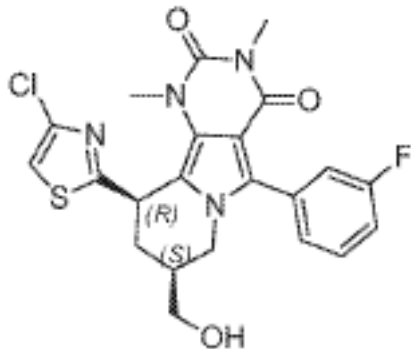
- 10 (8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o



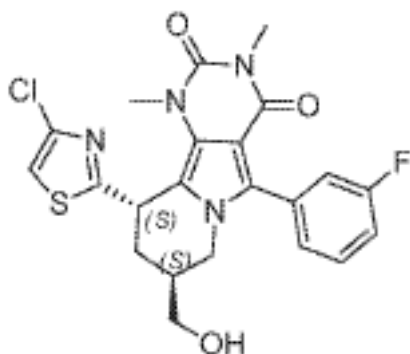
(8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o



- 15 (8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o



(8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o



(8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Etapa 1: 4-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona

- 5 Se añadió (carbetoximetil)trifenilfosforano (63.8 g, 183 mmol) en cuatro porciones a una suspensión de 1,3-dihidroxiacetona (15.0 g, 167 mmol) en DCM (165 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua (4 x 150 mL). Las fases acuosas combinadas se trataron con 3 g de carbón descolorante y se filtraron, lavando el residuo con un poco de agua. Los filtrados se evaporaron bajo vacío, luego se evaporaron de nuevo de tolueno para dar el compuesto del título. 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,05 (1H, s), 4,88 (2H, s), 4,61 (2H, s), 2,46 (1H, br).

Etapa 2: 4-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona

- 15 Se agitó una mezcla de 4-(hidroximetil)furan-2(5H)-ona (1.0 g, 8.8 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (100 mg) en 2 metiltetrahidrofuran (9 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 23 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se aclaró con acetato de etilo. Los filtrados se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (1 H, dd), 4.24 (1 H, dd), 3.74-3.66 (2H, mult), 2.78 (1 H, mult), 2.63 (1 H, dd), 2.41 (1 H, dd), 2.26 (1 H, br).

Etapa 3: Trifluorometanosulfonato de (5-oxotetrahidrofuran-3-il)metil

- 20 Se añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (15.0 g, 53.2 mmol) en DCM (25 mL) a una solución de 4-(hidroximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (4.75 g, 41.0 mmol) y 2,6-lutidina (7.15 mL, 61.4 mmol) en DCM (111 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla del producto se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío.
- 25 La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 30-50%, proporcionó el compuesto del título.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.60-4.49 (3H, mult), 4.22 (1H, dd), 3.13 (1 H, mult), 2.79 (1 H, dd), 2.43 (1 H, dd).

19F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -74.2.

- 30 Etapa 4: 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-6-((5-oxotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

- 35 Se añadió gota a gota 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (2.50 g, 9.2 mmol) una mezcla de tert-butoxido de potasio (1.18 g, 10.5 mmol) y 18-corona-6 (242 mg, 0.92 mmol) en THF (15 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de (5-oxotetrahidrofuran-3-il)metilo (2.61 g, 10.5 mmol) en THF (7.5 mL), manteniendo la temperatura a ~20°C usando un baño de agua. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado (10 mL), se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con NH₄Cl (aq) saturado (2 x 50 L). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 40-100% EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.

40

LC-MS Rt 1.01 min [M+H]⁺ 372.3 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 5: 4-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-3-(hidroximetil) butanoato de metilo

Se añadió hidróxido de sodio (2M, 2.00 mL, 4.0 mmol) a una suspensión de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-6-((5-oxotetrahidrofuran-3-il)metil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (1.35 g, 3.6 mmol) en etanol (27 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

5 LC-MS Rt 0.93 min [M-Na+H]⁺ 390.4 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 6: Ácido 4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-((5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)metil)butanoico

Se añadió gota a gota una solución de trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo (3.37 ml, 14.7 mmol) en DCM (5 mL) a una suspensión de 4-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-3-(hidroximetil) butanoato de metilo (1.51 g, 3.7 mmol) y 2,6-lutidina (2.57 mL, 22.0 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron otras porciones de 2,6-lutidina (641 µl, 5.5 mmol) y trifluorometanosulfonato de tertbutildimetilsililo (843 µl, 3.7 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La reacción se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL) y HCl 1M (ac) (1 x 25 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. El residuo se suspendió en metanol (25 ml) y se añadieron hidrocloreuro de piridina (424 mg, 3.7 mmol) y agua (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 mL) y se lavó con HCl 1M (ac) (2 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.51 min [M+H]⁺ 504.5 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 7: 4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-((5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)metil)-N-metoxi-N-metilbutanamida

Se añadió T3P[®] (2.62 mL, 4.5 mmol) a una suspensión de ácido 4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-((5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)metil) butanoico (1.13 g, 2.2 mmol), DIPEA (2.16 mL, 12.3 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (263 mg, 2.7 mmol) en DMF (8 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con agua (1 x 20 mL), HCl 1M (aq) (1 x 20 mL) y NaHCO₃ saturado (ac) (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-3% de MeOH/DCM, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.62 min [M+H]⁺ 547.4 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 8: 6-(2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(4-clorotiazol-2-il)-4-oxobutil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

Se añadió disolución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio con cloruro de litio (1.3 M, 1.6 mL, 2.1 mmol) a una solución de 4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-((5-fluorofenil)3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)metil)-N-metoxi-N-metilbutanamida (823 mg, 1.5 mmol) y 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q, etapa 2) (418 mg, 2.1 mmol) en THF (8 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una porción adicional de solución de complejo de cloruro de litio de cloruro de isopropilmagnesio (1.3 M, 116 µl, 0.15 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora más. La reacción se inactivó con NH₄Cl (ac) saturado (5 mL), se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NH₄Cl (ac) saturado (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 20-40%, proporcionó el compuesto del título.

45 LC-MS Rt 1.80 min [M+H]⁺ 605.4 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 9: 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H, 3H)-diona

Se añadió clorhidrato de piridina (516 mg, 4.5 mmol) a una solución de 6-(2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(4-clorotiazol-2-il)-4-oxobutil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (540 mg, 0.89 mmol) en metanol (14 mL) y agua (1.4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con HCl 1M (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se calentó a 35°C durante 15 minutos, después se evaporó bajo vacío. La trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título.

55 LC-MS Rt 1.17 min [M+H]⁺ 473.4 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 10: 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-

tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Una mezcla de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina 2,4(1H,3H)-diona (310 mg, 0.66 mmol) y platino al 10% sobre carbono (310 mg) en etanol (22 mL) y tetrahidrofurano (22 mL) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en etanol (22 mL) y tetrahidrofurano (22 mL), se añadió platino al 10% sobre carbono (310 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados se evaporaron bajo vacío. El residuo se disolvió en 10 mL de MeOH al 5%/DCM y la solución se trató con sílice-TMT (sílice funcionalizada con trimercaptotriazina, ~1 g) durante 5 minutos y después se filtró. El residuo se lavó con MeOH al 5%/DCM y los filtrados se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 50-100%/hexano proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 475.3 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 10: (8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona u (8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona u (8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona u (8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

La mezcla de diastereoisómeros se separó por resolución cromatográfica SFC utilizando la siguiente combinación de dos condiciones SFC en serie para proporcionar los compuestos del título como diastereómeros individuales.

La primera separación resuelve diastereoisómero 2 y otro diastereoisómero.

La segunda separación resuelve Diastereoisómero 1 y Diastereoisómero 3

Condiciones de separación 1:

Columna: Chiralpak OJ-H 250x10 mm, 5 µm

Fase móvil: 40% MeOH/60% CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220nm

Ejemplo 23b: Diastereómero 2 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona, Rt = 5.70 min (Primera separación) 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (1H, s), 7.53 (1H, mult), 7.41-7.28 (3H, mult), 5.29 (1H, t), 4.75 (1H, t), 3.89 (1H, mult), 3.74 (1H, t), 3.42 (1H, mult), 3.18-3.14 (6H, mult), 2.03 (1H, mult), 1.72 (1H, mult).

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 475.4 (Método 2minLowpHv03)

Se aisló otro diastereómero de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido [4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona, Rt = 2.42 min (Primera separación)

La segunda separación resuelve Diastereómero 1 y Diastereómero 3

Columna: Chiralcel OD-H 250x10 mm, 5 µm

Fase móvil: 30% MeOH/70% CO₂

Flujo: 10 mL/min

Detección: UV a 220nm

Ejemplo 23a: Diastereómero 1 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona, Rt = 6.02 min (Segunda separación)

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (1 H, s), 7.53 (1 H, mult), 7.36-7.29 (3H, mult), 5.36 (1 H, mult), 4.69 (1H, br t), 3.98 (1 H, dd), 3.62 (1 H, t), 3.29 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.35 (1 H, d), 2.02 (1 H, mult), 1.91 (1 H, mult).

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 475.3 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 23c: Diastereómero 3 de 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-

7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona, Rt = 7.03 min (Segunda separación)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (1 H, s), 7.53 (1 H, mult), 7.36-7.28 (3H, mult), 5.36 (1 H, mult), 4.69 (1H, br t), 3.98 (1 H, dd), 3.62 (1 H, t), 3.30 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.35 (1 H, d), 2.02 (1 H, mult), 1.91 (1 H, mult).

5 LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 475.5 (Método 2minLowpHv03)

Los siguientes ejemplos listados se prepararon de manera similar al Ejemplo 23a, 23b y 23c sustituyendo la 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona en la etapa 4 con el material apropiado (preparación descrita a continuación). Las mezclas de diastereoisómeros se separaron por resolución cromatográfica SFC en las condiciones listadas para proporcionar los compuestos del título como diastereoisómeros individuales.

10

Ejemplo 23.1a, 23b y 23c:

3-((8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzonitrilo o

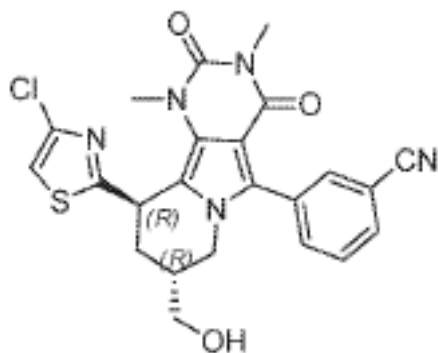
15

3-((8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzonitrilo o

3-((8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzonitrilo o

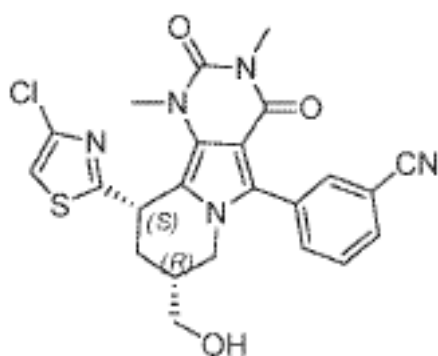
3-((8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzonitrilo

20

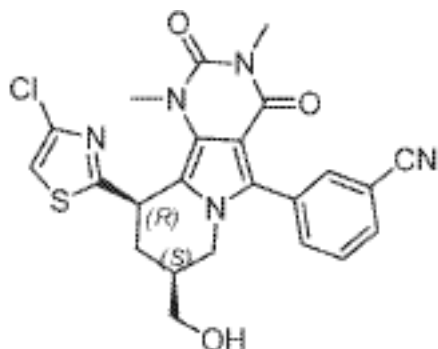


3-((8R,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzonitrilo o

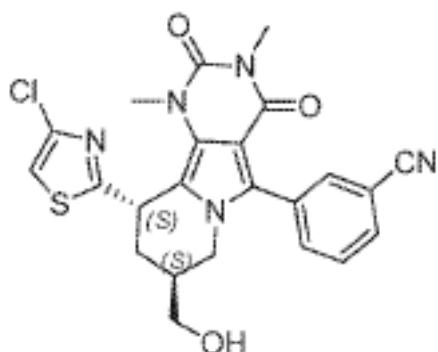
25



3-((8S,10R)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzonitrilo



3-((8R,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzoniitrilo



- 5 3-((8S,10S)-10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a] indolizin-5-il)benzoniitrilo

Condiciones de separación:

Columna: LUX 250x10mm, 5µm

Fase móvil: MeOH al 50%/CO₂ 50%

- 10 Flujo: 10 mL/min

Detección: UV a 220nm

Ejemplo 23.1a: Diastereómero 1 de 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10- octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzoniitrilo, Rt = 17.26 min

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.72 (3H, mult), 7.63 (1H, t), 7.04 (1H, s), 5.18 (1H, mult), 4.14 (1 H, dd), 3.73 (1 H, dd), 3.65-3.55 (2H, mult), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.63 (1H, d), 2.21-2.10 (2H, mult).

LC-MS Rt 1.11 min [M+H]⁺ 482.5 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 23.1b: Diastereómero 2 de 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10- octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzoniitrilo, Rt = 9.43 min

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.74 (3H, mult), 7.62 (1H, t), 7.07 (1H, s), 5.10 (1H, t), 4.02 (1 H, dd), 3.75-3.66 (2H, mult), 3.61 (1 H, dd), 3.37-3.35 (6H, mult), 2.66 (1 H, mult), 2.26 (1H, mult), 2.17-2.08 (1H, mult).

LC-MS Rt 1.10 min [M+H]⁺ 482.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 23.1c: Diastereómero 3 de 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10- octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzoniitrilo, Rt = 14.67 min

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.74 (3H, mult), 7.62 (1H, t), 7.07 (1H, s), 5.10 (1H, t), 4.02 (1 H, dd), 3.75-3.67 (2H, mult), 3.61 (1 H, dd), 3.37-3.34 (6H, mult), 2.66 (1 H, mult), 2.26 (1 H, mult), 2.16-2.08 (1 H, mult).

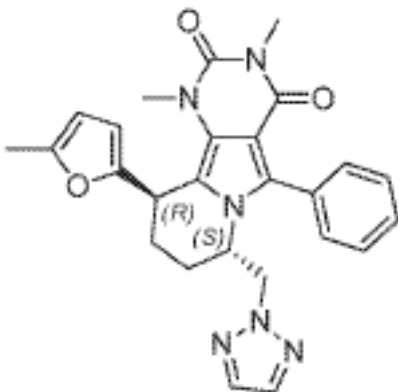
LC-MS Rt 1.10 min [M+H]⁺ 482.4 (Método 2minLowpHv03)

Se aisló el diastereómero 4 a Rt = 27.87 min

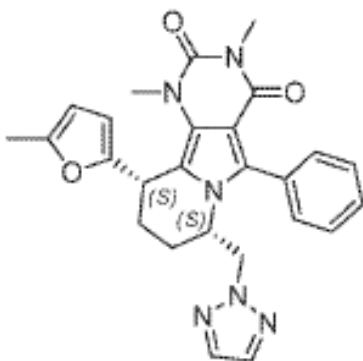
Ejemplo 24

(7S)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o

- 5 (7R)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona



(7S)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona o



10

(7R)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina- 2,4(1H,3H)-diona

Etapas 1: 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)pentanodioato de (S)-dibencilo

- 15 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (2.04 g, 6.05 mmol), 2-aminopentanodioato de (S)-dibencilo (comercialmente disponible) (4.53 g, 9.08 mmol) y trietilamina (3.37 ml, 24.20 mmol) en dioxano (30 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y HCl 0.1M (ac) y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20-60%/hexano, proporcionó el compuesto del título.

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.25 (15H, mult), 6.44 (1H, s), 5.24 (1H, d), 5.20 (1H, d), 4.99 (1H, d), 4.95 (1H, mult), 4.92 (1H, mult), 3.39 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.48 (1H, mult), 2.31 (1H, mult), 2.20 (1H, mult), 2.09 (1H, mult).

- 25 LC-MS Rt 1.33 min [M+H]⁺ 566.4 (Método 2minLowpHv01)

Etapas 2: Ácido (S)-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)pentanodioico

30

Se trató una suspensión de 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirroló[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)pentanodioato de (S)-dibencilo (3 g, 5.30 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0.564 g, 0.530 mmol) en etanol (100 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 140 minutos. La mezcla se filtró

ES 2 628 369 T3

a través de un cartucho de Celite® (10 g, material de filtro) y el residuo se enjuagó bien con metanol y NH₃ 7N/metanol. Los filtrados combinados se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. 1 H RMN (MHz, DMSO-d₆) δ 7.45-7.38 (5H, mult), 6.90 (1 H, s), 4.33 (1H, t), 3.33 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.31 (1 H, mult), 2.11-1.87 (3H, mult).

5 LC-MS Rt 0.78 min [M+H]⁺ 386.3 (Método 2minLowpHv01)

Etapa 3: Ácido (S)-1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxílico

10 Se combinaron ácido (S)-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)pentanodioico (2.44 g, 6.33 mmol) y ácido polifosfórico (4.85 ml, 6.33 mmol) y se calentaron a 110°C durante 85 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a ~50°C y se diluyó con agua para dar una mezcla fluida. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo con cloroformo (5x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.88 min [M+H]⁺ 366.2 (Método 2minLowpHv01)

15 Etapa 4: 1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxilato de (S)-metilo

20 Se combinaron ácido (S)-1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxílico (1.85 g, 5.04 mmol), carbonato de potasio (2.088 g, 15.11 mmol) y sulfato de dimetilo (1.444 mL, 15.11 mmol) en acetona (50 mL) y agua (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 40-80%, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.01 min [M+H]⁺ 382.3 (Método 2minLowpHv01)

25 Etapa 5: 10-hidroxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxilato de (7S)-metilo

30 Se añadió lentamente borohidruro de sodio (0.179 g, 4.72 mmol) a una suspensión de ácido (S)-1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxílico (1.8 g, 4.72 mmol) en metanol (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.94 min [M+H]⁺ 384.3 (Método 2minLowpHv01)

Etapa 6: 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxilato de (7S)-metilo

35 Se añadió cloruro de oro (III) (0.142 g, 0.469 mmol) a una solución de (7S)-metil 10-hidroxi-1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxilato de metilo (1.8 g, 4.69 mmol) y 2-metilfuran (0.466 ml, 5.16 mmol) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, después se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac). La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20-40%/hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.22 min [M+H]⁺ 448.5 (Método 2minLowpHv01)

Etapa 7: (7S)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4 (1H,3H)-diona

45 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1M en THF, 3.44 mL, 3.44 mmol) a una solución de 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-7-carboxilato de (7S)-metilo (1.4 g, 3.13 mmol) en THF (30 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó a 0°C mediante la adición gota a gota lenta de agua (1 mL), se agitó vigorosamente a 0°C durante 5 minutos, luego se diluyó con EtOAc y se agitó vigorosamente durante 20 minutos. La mezcla se filtró, aclarando el residuo con EtOAc. Los filtrados se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.10 min [M+H]⁺ 420.3 (Método 2minLowpHv01)

Etapa 8: Metanosulfonato de ((7S)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-7-il)metilo

5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.483 mL, 6.20 mmol) a una solución de (7S)-7-(hidroxilmetil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (1.3 g, 3.10 mmol) y trietilamina (1.296 mL, 9.30 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 105 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 40-75%, proporcionó el compuesto del título.

10 LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 498.3 (Método 2minLowpHv01)

Etapa 9: (7S)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a] indolizina-2,4(1H,3H)-diona

15 Se combinaron metanosulfonato de ((7S)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro pirimido[4,5-a]indolizin-7-il)metil (200 mg, 0.402 mmol), carbonato de potasio (167 mg, 1.206 mmol) y 1,2,3-triazol (0.070 mL, 1.206 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se calentó a 120°C bajo irradiación con microondas durante 1 hora. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (2x). La fase orgánica se lavó con salmuera (4x), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 20-100%, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros

20 LC-MS Rt 1.34 min [M+H]⁺ 471.3 (Método 2minLowpHv04)

Etapa 10 (7S)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a] indolizina-2,4(1H,3H)-diona o (7R)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

25 La mezcla diastereomérica de (7S)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona se separó mediante SFC en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título como diastereómeros individuales.

Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OD-H 250x10 mmx5 um a 34.5°C, UV a 220 nm
 Eluyente: MeOH 25%/75% CO₂
 30 Flujo: 10 mL/min
 Detección: UV a 220nm

Ejemplo 24: Enantiómero 1 de (7S)-7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona Rt = 12.29 min

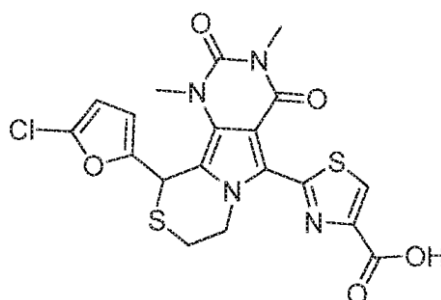
LC-MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 471.6 (Método 2minLowpHv03)

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.39 (5H, mult), 7.20 (2H, s), 5.78 (1H, mult), 5.62 (1 H, mult), 4.99 (1 H, mult), 4.68 (1 H, mult), 4.24 (1 H, mult), 4.22 (1 H, mult), 3.40 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.25 (1 H, mult), 2.21 (3H, s), 2.07 (1 H, mult), 1.81-1.62 (2H, mult).

El segundo diastereómero se aisló a Rt = 5.93 min

Ejemplo 25:

40 Ácido 2-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il) tiazol-4-carboxílico



Se suspendieron 2-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirrimido [4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 15 Etapa 1) (72 mg, 0.142 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (5.96 mg, 0.142 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron dos porciones de monohidrato de hidróxido de litio (5.96 mg, 0.142 mmol) durante este período. Se añadió entonces agua (2 mL) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla resultante se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre agua (20 ml) y DCM (20 mL) y se llevó a pH 1 con HCl (ac). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a suspender en DCM (5 ml) y se cargó en un cartucho de intercambio iónico Isolute PE-AX (1 g). El cartucho se eluyó con DCM (50 ml), 1:1 MeOH:DCM (20 ml) y HCl/dioxano 4M. El eluyente ácido se evaporó bajo vacío y el residuo se trituró con TBME: isohexano para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (1 H, br s), 8.66 (1 H, s), 6.42 (1 H, d), 6.22 (1 H, s), 6.20 (1 H, dd), 4.61 (1 H, dt), 4.45 (1 H, m), 3.45 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.10-2.94 (2H, m) LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 479.2 (Método 2minLowpHv03)

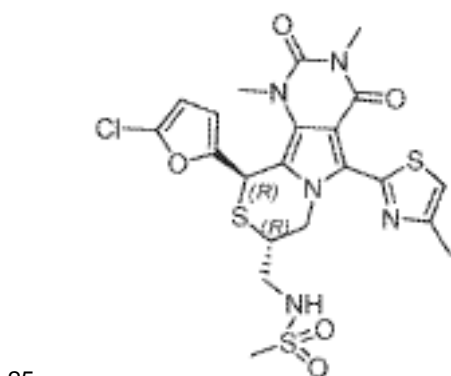
Ejemplo 26a, 26b y 26c:

N-(((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) metanosulfonamida o

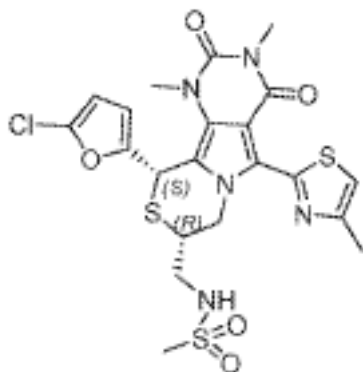
N-(((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) metanosulfonamida o

N-(((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) metanosulfonamida o

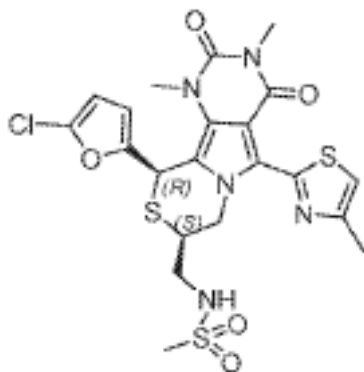
N-(((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)metanosulfonamida o



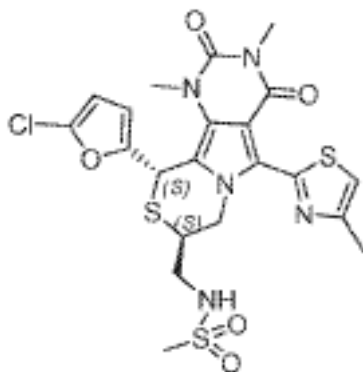
N-(((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) metanosulfonamida o



30 N-(((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirrimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) metanosulfonamida



N-(((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) metanosulfonamida o



- 5 N-(((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)metanosulfonamida o

- Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.112 mL, 1.444 mmol) a una solución de 8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4 (3H,10H)-diona Ejemplo 19) (69 mg, 0.144 mmol) y DIPEA (0.504 mL, 2.89 mmol) en DCM (2 mL).
 10 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), ácido cítrico al 10% p/p (ac) (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por HPLC dirigida por masas bajo las siguientes condiciones proporcionó dos diastereómeros racémicos.

Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 μ m.

- 15 Fase móvil: A = 0.1% DEA en agua, B = 0.1% DEA en MeCN

Gradiente:

0.0-0.5 min: 30 %B 30 mL/min

0.5-1.0 min: 30 %B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 30-70 %B, 7.2-7.3 min: 70-98 %B, 7.3-9.4 min: 98 %B

- 20 9.4-9.5 30 %B 50 mL/min

Par de diastereómeros 1 de N-(((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)metanosulfonamida

LC-MS Rt 1.21 min $[M+H]^+$ 556.5 (Método 2minLowpHv03)

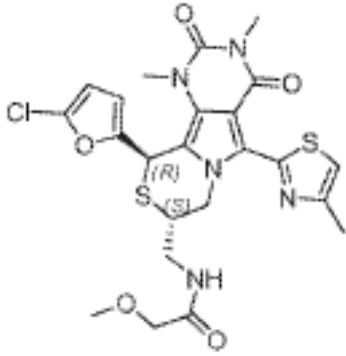
- 25 Par de diastereómeros 2 de N-(((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) metanosulfonamida

LC-MS Rt 1.31min $[M+H]^+$ 556.5 (Método 2minLowpHv03)

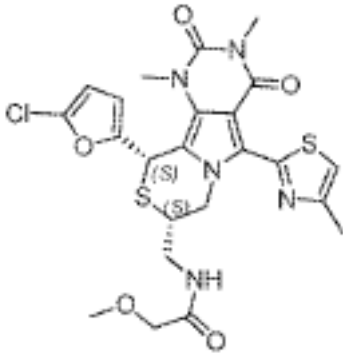
El par de diastereómeros 1 se resolvió en enantiómeros por resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto enumerado.

ES 2 628 369 T3

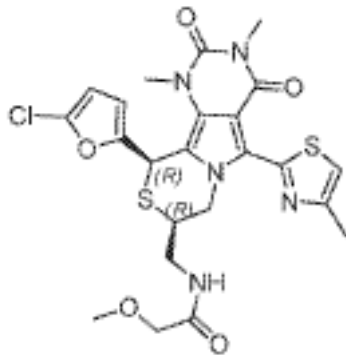
- Columna: OJ Chiralcel, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C
 Fase móvil: 50% metanol/50% CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm
- 5 **Ejemplo 26b:** Diastereómero 2 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)metanosulfonamida
 Rt = 3.32 min
 LC-MS Rt 1.23 min [M+H]⁺ 556.3 (Método 2minLowpHv03)
 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 1 H), 6.14 (d, 1 H), 6.08 (d, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 5.49 (dd, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (s, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
- El par de diastereómeros 2 se resolvió en enantiómeros por resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos enumerados;
- Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C
 Fase móvil: 50% metanol/50% CO₂
- 15 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm
- Ejemplo 26a:** Diastereómero 1 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)metanosulfonamida, Rt = 5.69 min
 20 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.26 (dd, 1 H), 6.13 (d, 1 H), 5.79 (s, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (m, 1 H), 2.92 (s, 3H), 2.62 (s, 4H), 2.59 (m, 1 H).
 LC-MS Rt 1.32 min [M+H]⁺ 556.3 (Método 2minLowpHv03)
- Ejemplo 26c:** Diastereómero 3 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)metanosulfonamida
 25 Rt = 4.45 min
 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.26 (dd, 1 H), 6.13 (d, 1 H), 5.79 (s, 1H), 5.41 (dd, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.29 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (m, 1 H).
- 30 LC-MS Rt 1.30 min [M+H]⁺ 556.3 (Método 2minLowpHv03)
- Los siguientes ejemplos listados se prepararon de manera similar al Ejemplo 26a, b y c reemplazando cloruro de metanosulfonilo con el cloruro de acilo apropiado. Condiciones de purificación y cromatografía descritas.
- Ejemplo 26.1a, 26.1b y 26.1c:**
- 35 N-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o
 N-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o
- 40 N-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o
 N-((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o



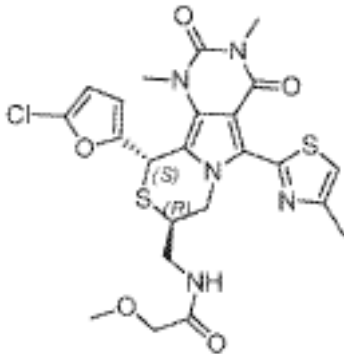
N-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o



5 N-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o



N-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o



10

N-((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida o

ES 2 628 369 T3

Separación de los diastereoisómeros racémicos por SFC aquiral:

Columna: Princeton DEAP 21.2 x 150 mm, 5 μ m

Fase móvil: A = Metanol, B = CO₂

Flujo: 100 mL/min

5 Gradiente:

0-0.5 min: 1% A

0.5-8.0 min: 1-10% A

8.0-8.1 min: 10-40% A

8.1-8.6 min: 40% A

10 8.6-8.7 min: 40-1% A

Par de diastereómeros 1 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida

LC-MS Rt = 1.21 min [M+H]⁺ 550.5 (Método 2minLowpHv03)

15 Par de diastereómeros 2 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida

LC-MS Rt = 1.21 min [M+H]⁺ 550.5 (Método 2minLowpHv03)

El par de diastereómeros 1 se separó mediante resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar el compuesto enumerado;

Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C

20 Fase móvil: 45% metanol/55% CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

25 **Ejemplo 26.1b:** Diastereómero 2 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida, Rt = 2.88 min

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.12 (s, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 6.22 (dd, 1 H), 6.13 (d, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 5.70 (dd, 1 H), 3.89 (s, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.66 (m, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.43 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.31min [M+H]⁺ 550.4 (Método 2minLowpHv03)

30 El par de diastereómeros 2 se separó mediante resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos enumerados;

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C

Fase móvil: 40% isopropanol/60% CO₂

Flujo: 10 ml/min

35 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 26.1a: Diastereómero 1 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)-2-metoxiacetamida, Rt= 5.21 min

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (m, 1 H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (m, 1 H), 2.57 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.23 min [M+H]⁺ 550.2 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 26.1c: Diastereómero 3 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-

dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-8-il)metil)-2-metoxiacetamida, Rt = 3.55 min

5 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.23 min [M+H]⁺ 550.2 (Método 2minLowpHv03)

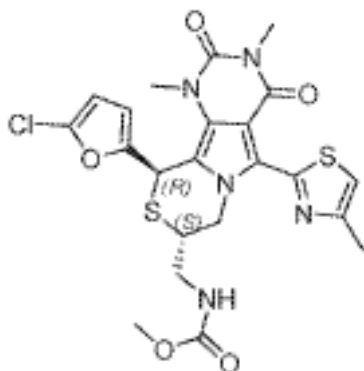
Ejemplo 26.2a y 26.2b

(((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo o

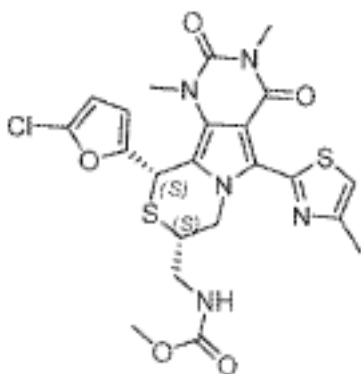
10 (((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo o

(((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo o

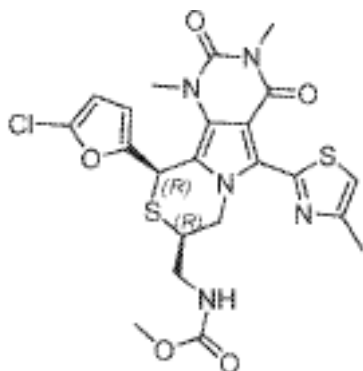
15 (((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo o



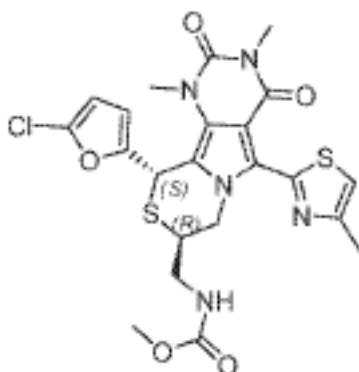
(((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo o



20 (((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo



((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo o



5 ((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo o

La mezcla de diastereoisómeros se separó en dos diastereómeros racémicos por HPLC dirigida a masas bajo las siguientes condiciones;

- Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 um.
- 10 Fase móvil: A = 0.1% DEA en agua, B = 0.1% DEA en MeCN
- Gradiente:
- 0.0-0.5 min: 40 %B 30 mL/min
- 0.5-1.0 min: 40 %B 30-50 mL/min
- 1.0-7.2 min: 40-80 %B, 7.2-7.3 min: 80-98 %B, 7.3-9.4 min: 98 %B
- 15 9.4-9.5 40 %B 50 mL/min

Par de diastereómeros 1 de ((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro- 1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo

LC-MS Rt 1.28 min $[M+H]^+$ 536.2 (Método 2minLowpHv03)

20 Par de diastereómeros 2 de ((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro- 1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo

LC-MS Rt 1.36min $[M+H]^+$ 536.2 (Método 2minLowpHv03)

El par de diastereómeros 1 se resolvió en diastereoisómeros individuales mediante resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para dar el compuesto enumerado;

- Columna: OJ Chiralcel, 250 x 10 mm, 5 um a 35°C
- 25 Fase móvil: 50% metanol/50% CO₂
- Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 26.2a: Diastereómero 1 de ((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo, Rt = 3.46 min

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, 1H), 6.13 (d, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.66 (dd, 1H), 5.22 (s, 1 H), 3.90 (dd, 1H), 3.70 (s, 1 H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (m, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.29 min [M+H]⁺ 536.3 (Método 2minLowpHv03)

El par de diastereómeros 2 se resolvió en diastereoisómeros individuales mediante resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para dar el compuesto enumerado;

10 Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm a 35°C

Fase móvil: 40% metanol/60% CO₂

Flujo: 10 ml / min

Detección: UV a 220 nm

15 **Ejemplo 26.2b:** Diastereómero 2 de ((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de metilo, Rt = 6.10 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 6.12 (d, 1 H), 5.77 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.69 (m, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (dd, 1 H)

20 LC-MS Rt 1.36 min [M+H]⁺ 536.2 (Método 2minLowpHv03)

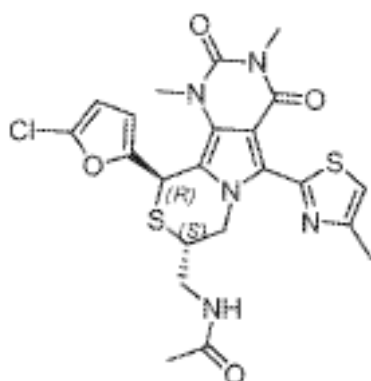
Ejemplo 26.3a, 26.3b, 26.3c y 26d:

N-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida o

25 N-((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida o

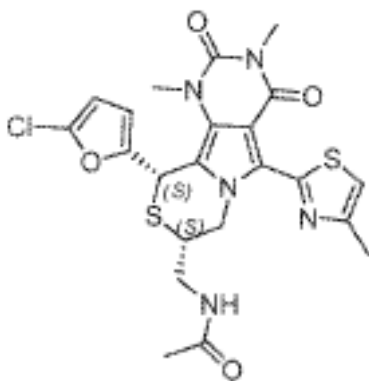
N-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida o

N-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida o

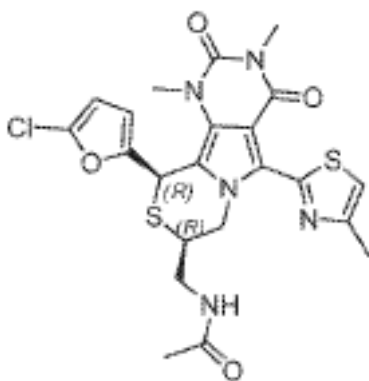


30

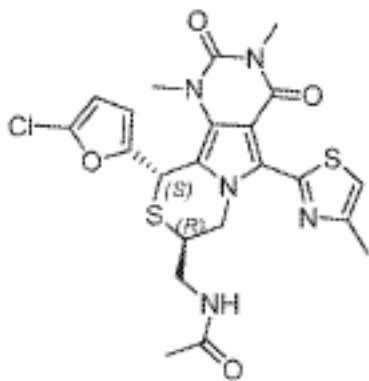
N-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida o



N-((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida



- 5 N-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida o



N-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida o

- 10 La mezcla de diastereoisómeros se separó por resolución cromatográfica SFC de una sola etapa en las condiciones listadas para dar los compuestos del título.

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Fase móvil: 30% de isopropanol/70% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

- 15 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 26.3a: Diastereómero 1 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida, Rt = 9.38 min

1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 1 H), 6.14 (d, 1 H), 6.12 (dd, 1 H), 5.99 (t, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 5.57 (dd, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (dd, 1 H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.23 min [M+H]⁺ 520.4 (Método 2minLowpHv03)

- 5 **Ejemplo 26.3b:** Diastereómero 2 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida, Rt = 12.03 min

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, 1 H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.11 (d, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.37 (dd, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)

10

LC-MS Rt 1.19 min [M+H]⁺ 520.3 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 26.3c: Diastereómero 3 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida, Rt = 4.82 min

- 15 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 1 H), 6.14 (d, 1 H), 6.12 (dd, 1 H), 6.01 (t, 1 H), 5.75 (d, 1 H), 5.57 (dd, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (dd, 1 H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 520.3 (Método 2minLowpHv03)

- 20 **Ejemplo 26.3d:** Diastereómero 4 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10- hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)acetamida, Rt = 5.82 min

1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, 1 H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.11 (d, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.37 (dd, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.72 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.06 (s, 3H)

- 25 LC-MS Rt 1.20 min [M+H]⁺ 520.5 (Método 2minLowpHv03)

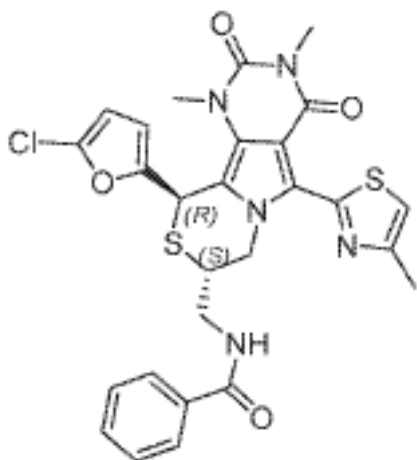
Ejemplo 26.4a y 26.4b:

N-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida o

- 30 N-((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida o

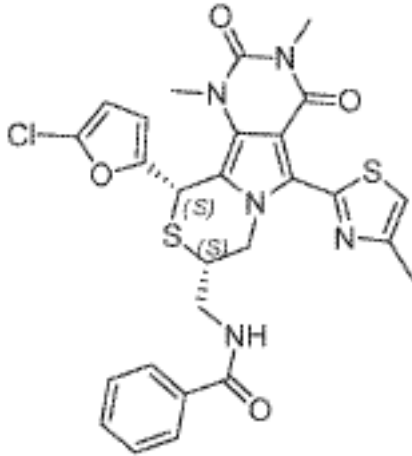
N-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida o

N-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida o

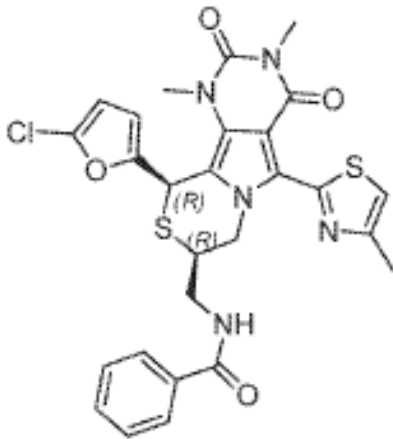


35

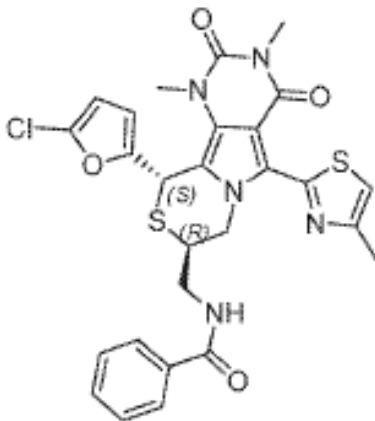
N-((8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida o



N-((8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida



- 5 N-((8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida o



N-((8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida o

- 10 La mezcla de diastereoisómeros se separó por resolución cromatográfica SFC de una sola etapa en las condiciones listadas para dar los compuestos del título.

Columna: Phenomenex LUX-A2 250 x 10 mm, 5 um a 35°C
 Fase móvil: 50% de isopropanol/50% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 26.4a: Diastereómero 1 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)benzamida, Rt = 6.94 min

5 LC-MS Rt 1.38 min [M+H]⁺ 582.4 (Método 2minLowpHv03)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.18 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.48 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.70 (ddd, 1H), 1.99 (d, 3H)

Ejemplo 26.4b: Diastereómero 2 de N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-8-il)metil)benzamida, Rt = 6.94 min

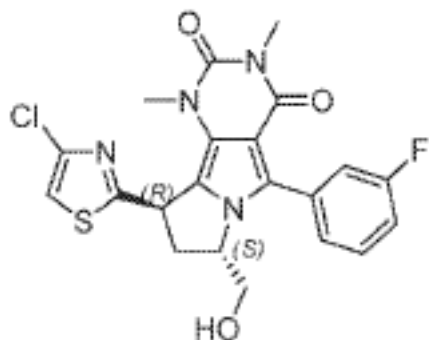
10 LC-MS Rt 1.36 min [M+H]⁺ 582.4 (Método 2minLowpHv03)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (t, 1H), 6.11 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

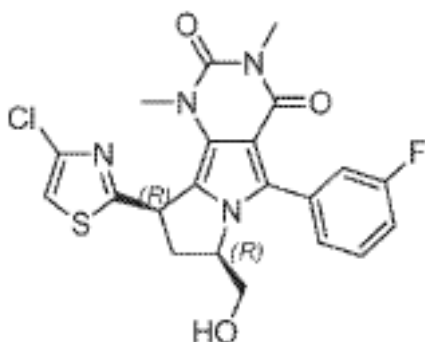
Ejemplo 27a y 27b:

(7R,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona y

20 (7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



(7R,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona y



25 (7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Etapas 1: 7-((4-clorotiazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

30 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo a 7-((4-clorotiazol-2-il)(hidroxi)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Ejemplo 21, etapa 1) a partir de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-carbaldehído (Intermedio Nc) y 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q, etapa 2);

ES 2 628 369 T3

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.16 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.69 (2H, d), 7.64 (2H, d), 7.48 (1H, mult), 7.29 (1H, d), 7.22 (1H, mult), 6.40 (1H, d), 3.48 (3H, s), 3.23 (3H, s)

LC-MS Rt 1.18 min [M+H]⁺ 421.2 m/z (Método 2minLowpHv03)

5 Etapa 2: 7-(1-(4-clorotiazol-2-il)but-3-en-1-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

10 Se añadió complejo de trifluoruro de boro THF (0.205 mL, 1.861 mmol) a una solución de 7-((4-clorotiazol-2-il) (hidroxi)metil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (870 mg, 2.067 mmol) y aliltri-n -butilestaño (0.641 mL, 2.067 mmol) en THF (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con 1M KF (ac) (1x), salmuera (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 10-60%, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.42 min [M+H]⁺ 445.3 (Método 2minLowpHv03)

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (1H, s), 7.66 (1H, dt), 7.60 (1H, d), 7.44 (1H, mult), 7.10 (1H, td), 7.05 (1H, s), 5.72 (1H, mult), 5.17-5.09 (2H, mult), 4.85 (1H, t), 3.68 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.92 (2H, mult).

Etapa 3: 7-(1-(4-clorotiazol-2-il)-3,4-dihidroxibutil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

20 Se añadió tetróxido de osmio (2.5% en peso, 2.032 mL, 0.162 mmol) a una solución de 7-(1-(4-clorotiazol-2-il)but-3-en-1-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (720 mg, 1.618 mmol) y óxido de N-metilmorfolina (284 mg, 2.427 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y agua (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 105 minutos. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de metabisulfito de sodio y se extrajo con cloroformo (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

25 LC-MS Rt 1.12 min [M+H]⁺ 479.3 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 4: 7-(4-(tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-clorotiazol-2-il)-3-hidroxibutil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

30 Se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (309 mg, 2.047 mmol) a una solución de 7-(1-(4-clorotiazol-2-il)-3,4-dihidroxibutil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (817 mg, 1.706 mmol), imidazol (232 mg, 3.41 mmol) y DMAP (20.84 mg, 0.171 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió una porción adicional de cloruro de tert-butildimetilsililo (100 mg, 0.662 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.1M (ac) (1x) y salmuera (3x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 0-60%, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

LC-MS Rt 1.68 min [M+H]⁺ 593.5 (Método 2minLowpHv03)

40 Etapa 5: Metanosulfonato de 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-(4-clorotiazol-2-il)-4-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)butan-2-ilo

45 Se añadió anhídrido metanosulfónico (347 mg, 1.989 mmol) a una solución de 7-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-clorotiazol-2-il)-3-hidroxibutil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (590 mg, 0.995 mmol) y trietilamina (0.416 mL, 2.98 mmol) en DCM (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un material bruto que se usó directamente.

Etapa 6: 7-((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido [4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

50 Se añadió hidruro de sodio (127 mg, 3.18 mmol) a una solución de metanosulfonato de 1-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-(4-clorotiazol-2-il)-4-(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)butan-2-ilo (712 mg, 1.061 mmol) en THF (30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc/hexano

proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

LC-MS Rt 1.77 min [M+H]⁺ 575.4 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 7: Mezcla diastereoisomérica de 9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL, 26.0 mmol) a una solución de 7-((tert-butildimetilsilil)oxi)metil-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenilo)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona (570 mg, 0.991 mmol) en metanol (20 mL) y agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron más porciones de agua (1 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas más. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con cloroformo (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 0-100% dio los compuestos del título como una mezcla de diastereómeros.
- 10

La resolución de los diastereoisómeros se llevó a cabo mediante resolución cromatográfica SFC en serie bajo las siguientes condiciones;

- 15 Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 mm 5 um
Eluyente: MeOH 30%/60% CO₂
Flujo: 10 mL/min
Detección: UV a 225nm

Seguida por las siguientes condiciones;

- 20 Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm 5 um
Eluyente: MeOH 30%/60% CO₂
Flujo: 10 mL/min
Detección: UV a 225nm

- 25 **Ejemplo 27a:** Diastereómero (7R,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona, Rt = 5.24 min

LC-MS Rt 1.12 min [M+H]⁺ 461.4 (Método 2minLowpHv03)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, mult), 7.37 (1H, mult), 7.30 (1H, mult), 7.15 (1H, dt), 7.06 (1H, s), 5.07 (1H, dd), 4.82 (1H, mult), 3.52-3.44 (2H, mult), 3.38 (1H, mult), 3.38 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.83 (1H, dt)

- 30 **Ejemplo 27b:** Diastereómero (7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona, Rt = 4.30 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, mult), 7.39 (1H, mult), 7.31 (1H, mult), 7.16 (1H, td), 7.09 (1H, s), 5.11 (1H, dd), 4.86 (1H, mult), 3.52 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 3.37 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.22 (1H, mult), 2.88 (1H, mult)

- 35 LC-MS Rt 1.15 min [M+H]⁺ 461.4 (Método 2minLowpHv03)

Los compuestos de los siguientes ejemplos listados se prepararon por un método similar al del Ejemplo 27a y 27b a partir del material de partida apropiado en la etapa 1 (descrito más adelante) y un compuesto halo apropiado. Las mezclas diastereoméricas resultantes se separaron mediante cromatografía SFC en las condiciones listadas.

- 40 **Ejemplo 27.1a y 27.1b:**

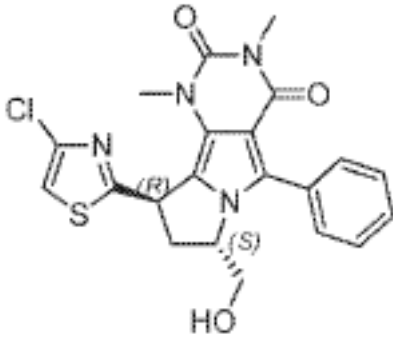
(7R,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

(7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

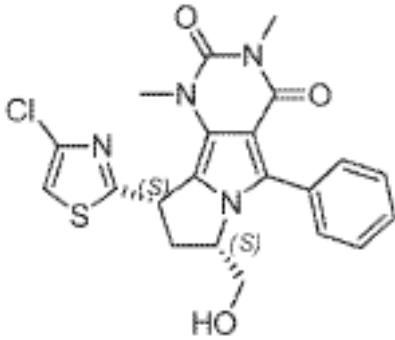
- 45 (7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

(7S,9S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-

2,4(3H,7H)-diona o

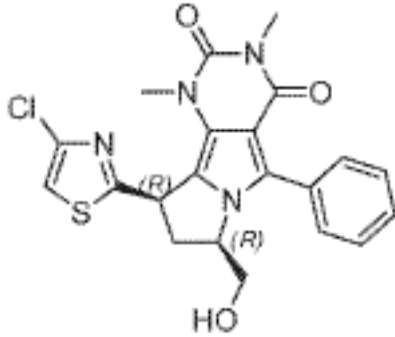


(7R,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



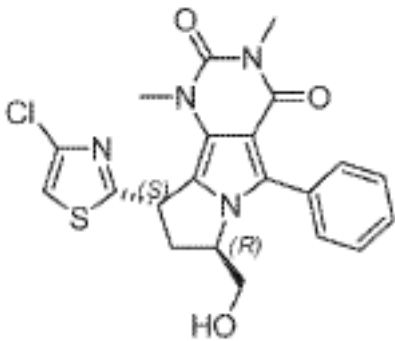
5

(7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



10

(7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



(7S,9S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

Condiciones de separación: Separación en serie

ES 2 628 369 T3

Primera separación:

Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Eluyente: 40% de metanol/60% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

5 Detección: UV a 220 nm

Segunda separación:

Columna: Chiralcel OD-H 500 x 10 mm, 5 um a 35°C

Eluyente: 30% de metanol/60% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

10 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 27.1a: Diastereómero 1 de 9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido [4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Rt = 13.03 min

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.52 (2H, mult), 7.50-7.39 (3H, mult), 7.04 (1H, s), 5.05 (1H, mult), 4.79 (1H, mult), 3.49-3.36 (2H, mult), 3.33 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.81 (1H, mult), 2.36 (1 H, mult)

LC-MS Rt 1.09 min [M+H]⁺ 443.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 27.1b: Diastereómero 2 de 9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido [4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Rt = 14.56 min

20 LC-MS Rt 1.12 min [M+H]⁺ 443.3 (Método 2minLowpHv03)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.55 (2H, mult), 7.51-7.41 (3H, mult), 7.09 (1H, s), 5.09 (1H, dd), 4.84 (1H, mult), 3.50-3.38 (2H, mult), 3.34 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.21 (1H, mult), 2.84 (1H, mult)

Ejemplo 27.2a y 27.2b:

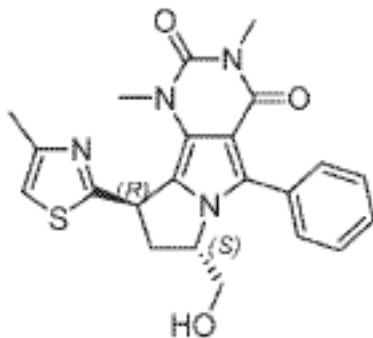
25 (7S,9R)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

(7R,9R)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

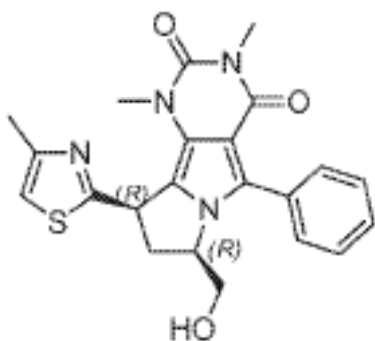
(7S,9S)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

30 (7R,9R)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

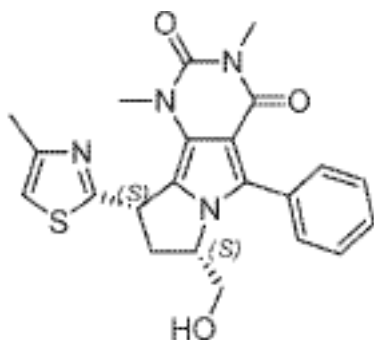
HOJA RECTIFICADA (REGLA 91) ISA/EP



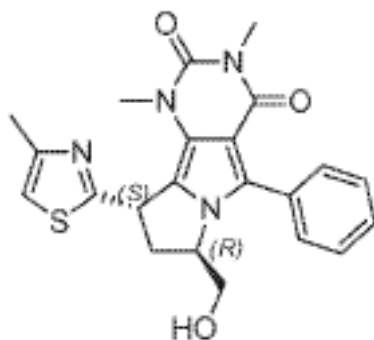
35 (7S,9R)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



(7R,9R)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



- 5 (7S,9S)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o



(7R,9R)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona o

- 10 Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C
 Fase móvil: 35% de metanol/65% de CO₂
 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

- 15 **Ejemplo 27.2a:** Diastereómero 1 de 7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido [4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona Rt = 4.78 min

LC-MS Rt 1.04 min [M+H]⁺ 423.4 (Método 2minLowpHv03)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (2H, d), 7.50-7.38 (3H, mult), 6.81 (1H, s), 5.01 (1H, d), 4.80 (1H, mult), 4.27 (1H, mult), 3.55-3.34 (3H, mult), 3.32 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.69 (1H, mult), 2.39 (3H, s).

- 20 **Ejemplo 27.2b:** Diastereómero 2 de 7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-

1H-pirimido [4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

Rt = 4.49 min

5 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (2H, d), 7.51-7.41 (3H, mult), 6.85 (1H, s), 5.10 (1H, dd), 4.86 (1H, mult), 3.76 (1H, mult), 3.51, 3.37 (2H, mult), 3.34 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.18 (1H, mult), 2.84 (1H, mult), 2.47 (3H, s).

LC-MS Rt 1.06 min [M+H]⁺ 423.5 (Método 2minLowpHv03)

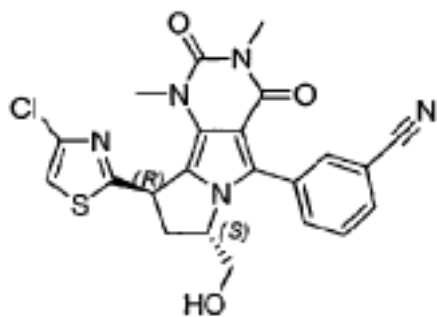
Ejemplo 27.3a y 27.3b:

3-((7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzotrilo o

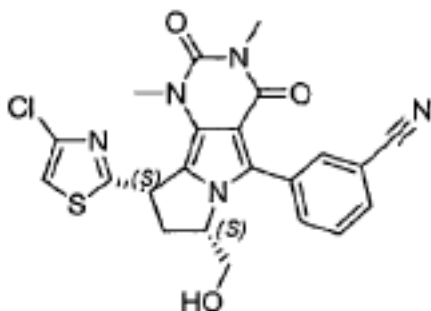
10 3-((7S,9S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzotrilo o

3-((7R,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzotrilo o

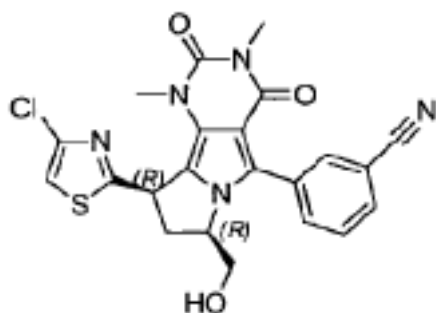
15 3-((7R,9S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzotrilo o



3-((7S,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzotrilo o

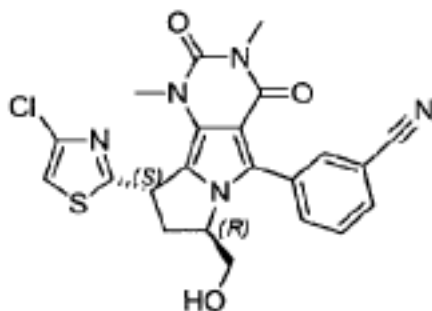


20 3-((7S,9S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzotrilo o



3-((7R,9R)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-

pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzonitrilo o



3-((7R,9S)-9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a] pirrolizin-5-il)benzonitrilo

5 Condiciones de separación:

Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

Fase móvil: 35% de metanol/65% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

10 **Ejemplo 27.3a:** Diastereómero 1 de 3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo Rt = 4.81 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.74 (2H, mult), 7.62 (1H, d), 7.51 (1H, t), 6.99 (1H, s), 4.98 (1H, d), 4.72 (1H, mult), 3.46-3.33 (2H, mult), 3.27 (1H, mult, oscurecido), 3.25 (3H, s, distinguible), 3.25 (3H, s, distinguible) 2.73 (1H, d), 2.46 (1H, br s)

15 LC-MS Rt 1.07 min [M+H]⁺ 468.3 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 27.3b: Diastereómero 2 de 3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo Rt = 5.03 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.83 (2H, mult), 7.70 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.11 (1H, s), 5.13 (1H, dd), 4.87 (1H, mult), 3.50 (1H, dd), 3.40 (1H, dd), 3.31 (3H, s), 3.22 (1H, mult, oscurecido) 3.22 (3H, s), 2.87 (1H, mult), 2.16 (1H, br s).

20

LC-MS Rt 1.10 min [M+H]⁺ 468.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 28a y 28b:

(8R,10R)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

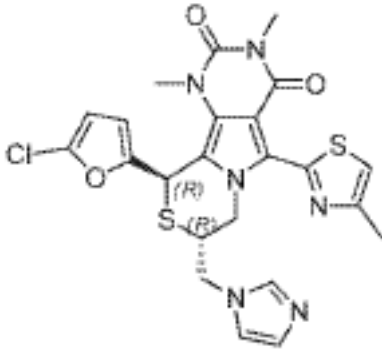
25

(8R,10S)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

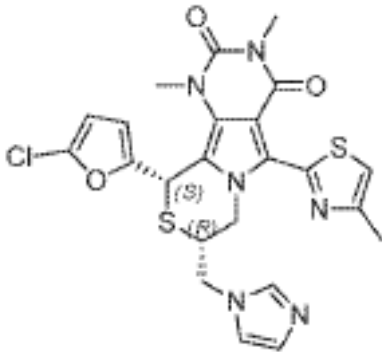
(8S,10R)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

30

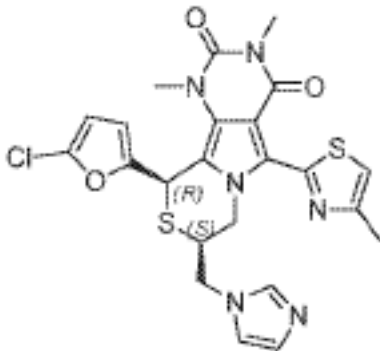
(8S,10S)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



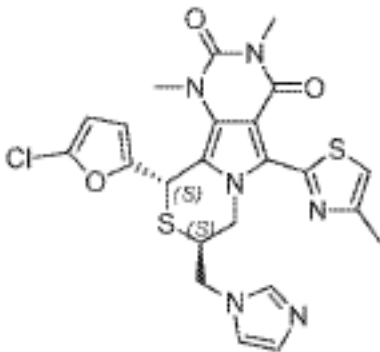
(8R,10R)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona o



5 (8R,10S)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona o



(8S,10R)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona o



10

(8S,10S)-8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)- diona o

Se añadió imidazolida de sodio (86 mg, 0.960 mmol) a una solución de 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3- dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirrido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona (115 mg, 0.240 mmol) (Ejemplo 17) en DCM (24 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0.049 ml, 0.288 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol/DCM 0-20%, proporciona el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros.

10 LC-MS Rt 0.90min $[M+H]^+$ 529.3 (Método 2minLowpHv03)

La mezcla de diastereoisómeros se separó por resolución cromatográfica SFC en las siguientes condiciones para proporcionar los compuestos del título.

Columna: Chiralpak IF 250 x 10 mm, 5 μ m a 35 ° C

Fase móvil: 50% de metanol + 0.1% de DEA/50% de CO₂

15 Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 28a: Diastereómero 1 de 8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8- dihidro-1H-pirrido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt= 12.05 min

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.19 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.59 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

LC-MS Rt 0.93min $[M+H]^+$ 529.5 (Método 2minLowpHv03)

25 **Ejemplo 28b:** Diastereómero 2 de 8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8- dihidro-1H-pirrido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

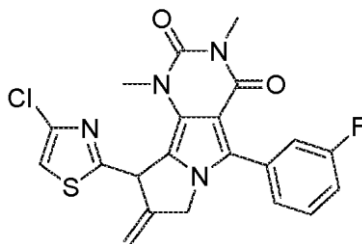
Rt = 7.40 min

LC-MS Rt 0.90min $[M+H]^+$ 529.4 (Método 2minLowpHv03)

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.19 (dt, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.47 (d, 3H)

Ejemplo 29:

9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8-metileno-8,9-dihidro-1H-pirrido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona



35 Etapa 1: Una solución de 2-((4-clorotiazol-2-il)(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-il) metil)malonato de dimetilo en NaHMDS (1M en THF, 7.13 mL, 7.13 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de 7-((4- clorotiazol-2-il)(hidroxi)metil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (Ejemplo 27, etapa 1) (1 g, 2.376 mmol), malonato de dimetilo (0.819 mL, 7.13 mmol) y complejo de trifluoruro de boro THF (0.236 mL, 2.139 mmol) en THF (30 mL).

40

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 20-40%, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.37 min [M+H]⁺ 535.4 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 2: 7-(1-(4-clorotiazol-2-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

- 5 Se añadió borohidruro de sodio (190 mg, 5.02 mmoles) a una suspensión de 2-((4-clorotiazol-2-il)(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)metil)malonato de dimetilo (895 mg, 1.673 mmol) y cloruro de litio (213 mg, 5.02 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron otras porciones de cloruro de litio (213 mg, 5.02 mmol) y borohidruro de sodio (190 mg, 5.02 mmol) para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con cloroformo (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.
- 10

LC-MS Rt 1.18 min [M+H]⁺ 479.5 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 3: Metanosulfonato de 2-((4-clorotiazol-2-il)(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il) metil)alilo

- 15 Se añadió anhídrido metanosulfónico (1699 mg, 9.75 mmol) a una solución de 7-(1-(4-clorotiazol-2-il) - 3-hidroxi-2- (hidroximetil)propil)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (934 mg, 1.950 mmol) y trietilamina (1.631 mL, 11.70 mmol) en DCM (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron otras porciones de trietilamina (1.631 mL, 11.70 mmol) y anhídrido metanosulfónico (1699 mg, 9.75 mmol) cuando era necesario para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 20-100%, proporcionó el compuesto del título.
- 20

LC-MS Rt 1.27 min [M+H]⁺ 539.5 (Método 2minLowpHv03)

- 25 Etapa 4: 9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8-metileno-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona

- 30 Se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 31.2 mg, 0.779 mmol) a una solución de metanosulfato de 2-((4-clorotiazol- 2-il)(5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-il)metil)alilo (140 mg, 0.260 mmol) en THF (8 mL)). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de hidruro de sodio (31.2 mg, 0.779 mmol) para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 20-100%, proporcionó el compuesto del título.

- 35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (1H, mult), 7.39 (1H, mult), 7.34-7.25 (2H, mult), 7.13 (1H, mult), 7.10 (1H, s), 4.65 (1H, dd), 3.97 (1H, d), 3.39 (3H, s), 3.23 (3H, s), 2.64 (1H, mult), 2.61 (1H, mult)

LC-MS Rt 1.35 min [M+H]⁺ 443.4 (Método 2minLowpHv03)

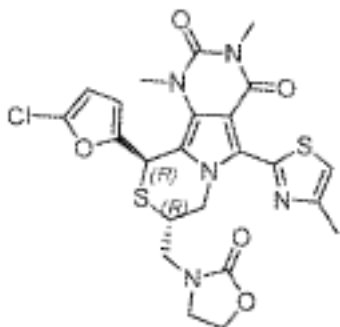
Ejemplos 30a, 30b, 30c y 30d:

- 40 (8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

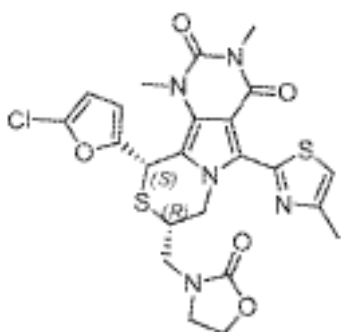
(8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

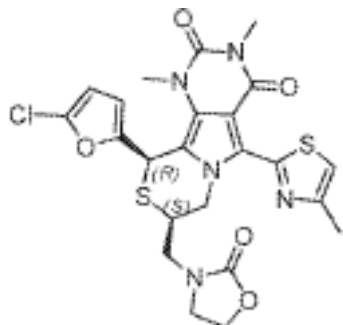
- 45 (8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



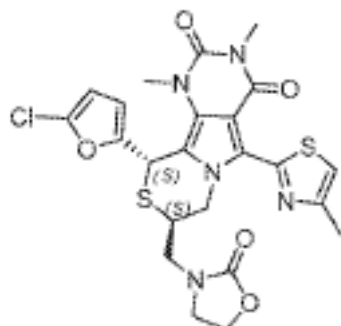
(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



5 (8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



10

(8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Etapa 1: ((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de 2-cloroetilo

ES 2 628 369 T3

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 26 etapa 1, sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloroformiato de 2-cloroetilo.

LC-MS Rt 1.36 min [M+H]⁺ 584.3 (Método 2minLowpHv03)

5 Etapa 2: 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

10 Se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 6.69 mg, 0.167 mmol) a una solución de ((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil)carbamato de 2-cloroetilo (48.9 mg, 0.084 mmol) en THF (4 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Se añadió una porción adicional de hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 33.4 mg, 0.836 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron al vacío. La purificación por HPLC dirigida a masas bajo las siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 mm, 5 µm.

Fase móvil: A = 0.1% FA en agua, B = 0.1% FA en MeCN

Gradiente:

0.0-0.5 min: 30 %B 30 mL/min

20 0.5-1.0 min: 30 %B 30-50 mL/min

1.0-7.2 min: 30-70 %B, 7.2-7.3 min: 70-98 %B, 7.3-9.4 min: 98 %B

9.4-9.5 30 %B 50 mL/min

La mezcla de diastereómeros se separó por resolución cromatográfica SFC en las condiciones listadas para proporcionar los compuestos del título como diastereómeros individuales.

25 Columna: Chiralpak IA, 250 x 10 mm, 5 µm a 35°C

Fase móvil: 40% de metanol/60% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

30 **Ejemplo 30a:** Diastereómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 7.02 min

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.34 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.92 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H)

35 LC-MS Rt 1.24min [M+H]⁺ 548.3 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 30b: Diastereómero 2 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 9.45 min

40 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.22 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.90 (dd, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.39 (td, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.24 min [M+H]⁺ 548.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 30c: Diastereómero 3 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 7.91 min

45 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.22 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.90 (dd, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.39 (td, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.24min [M+H]⁺ 548.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 30d: Diastereómero 4 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 6.25 min

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.34 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.92 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H)

LC-MS Rt 1.24 min [M+H]⁺ 520.3 (Método 2minLowpHv03)

10 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al Ejemplo 30 a-d, sustituyendo el cloroformiato de 2-cloroetilo en la etapa 1 por cloruro de 4-bromobutirilo. La mezcla de diastereómeros se separó por resolución cromatográfica SFC en las condiciones listadas para proporcionar los compuestos del título como diastereómeros individuales.

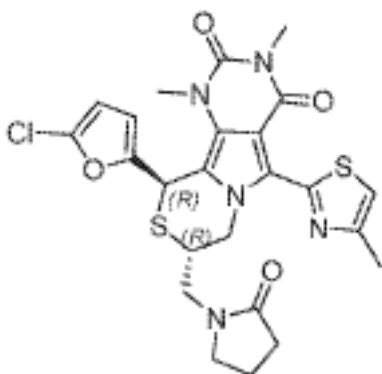
Ejemplo 30.1a, 30.1b, 30.1c y 30.1d:

(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

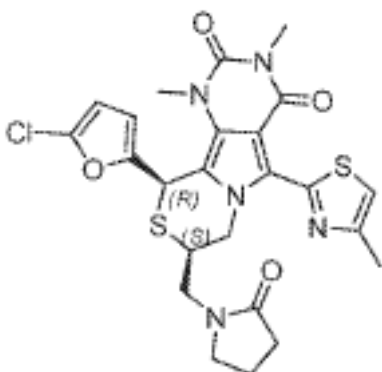
15 (8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

(8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o

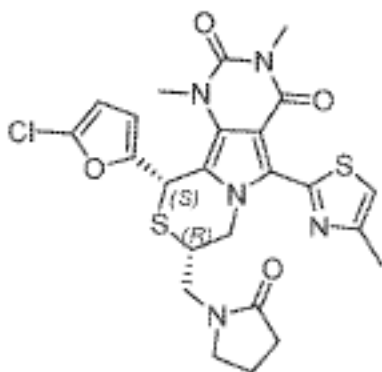
20 (8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



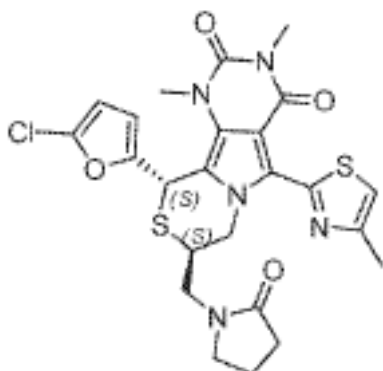
(8R,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o



25 (8S,10R)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



(8R,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona



- 5 (8S,10S)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de separación:

- Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C
 Fase móvil: 40% de metanol/60% de CO₂
 10 Flujo: 10 ml/min
 Detección: UV a 220 nm

Ejemplo 30.1a: Diastereómero 1 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 5.25 min

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.97 (m, 2H)

LC-MS Rt 1.25min [M+H]⁺ 546.4 (Método 2minLowpHv03)

- 20 **Ejemplo 30.1d:** Diastereómero 4 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 7.69 min

LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 546.4 (Método 2minLowpHv03)

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 2.09 (q, 2H)

Los diastereómeros 2 y 3 se separaron adicionalmente bajo las condiciones siguientes para producir diastereómeros sencillos

Columna: LUX A2, 250 x 10 mm, 5 μ m a 35°C

Fase móvil: 50% de metanol/50% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

5 **Ejemplo 30.1b:** Diastereómero 2 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 14.80 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 2.09 (q, 2H)

10 LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 546.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 30.1c: Diastereómero 3 de 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona, Rt = 10.38 min

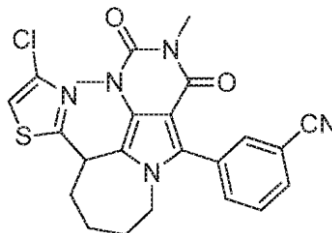
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.08 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), 1.97 (m, 2H)

LC-MS Rt 1.25 min [M+H]⁺ 546.4 (Método 2minLowpHv03)

Ejemplo 31:

20 (R)-3-(11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzoniitrilo o

(S)-3-(11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzoniitrilo o



25 Etapa 1: 5-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)pentanoato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzoniitrilo (Ejemplo 9, etapa 4) y 5-bromopentanoato de etilo (0.712 mL, 4.50 mmol) mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 9 etapa 5; LC-MS: Rt 1.18 min; MS 409.6 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.69 (3H, mult), 7.62 (1 H, t), 6.47 (1 H, s), 4.14 (2H, q), 3.93 (2H, t), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.25 (2H, t), 1.74 (2H, mult), 1.52 (2H, mult), 1.26 (3H, t).

Etapa 2: 5-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)-N-metoxi-N-metilpentanamida

35 El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-6(2H)-il)pentanoato de etilo por un método similar al del Ejemplo 13, etapa 2;

LC-MS: Rt 1.06 min; MS 424.3 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.70 (3H, mult), 7.61 (1 H, mult), 6.49 (1 H, s), 3.92 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.38 (2H, t), 1.75 (2H, mult), 1.54 (2H, mult).

40 Etapa 3: 3-(6-(5-(4-clorotiazol-2-il)-5-oxopentil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il) benzoniitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(5-(3-cianofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-6(2H)-il)-N-metoxi-N-metilpentanamida y 2-bromo-4-clorotiazol por un método similar al del Ejemplo 13, etapa 3;

ES 2 628 369 T3

LC-MS: Rt 1.30 min; MS 482.2 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.70 (3H, mult), 7.62 (1H, t), 7.49 (1H, s), 6.49 (1H, s), 3.97 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.06 (2H, t), 1.79 (2H, mult), 1.64 (2H, mult).

5 Etapa 4: 3-(6-(5-(4-clorotiazol-2-il)-5-hidroxipentil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)benzocitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-(5-(4-clorotiazol-2-il)-5-oxopentil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)benzocitrilo por un método similar al del Ejemplo 13, etapa 4;

10 Etapa 5: 3-(11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzocitrilo. El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-(5-(4-clorotiazol-2-il)-5-hidroxipentil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)benzocitrilo por un método similar a Ejemplo 13, etapa 5;

LC-MS : Rt 1.34 min; MS 466.4 m/z [M+H] Método 2minLowpHv04.

15 Etapa 6: (R) o (S)-3-(11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzocitrilo. Separación quiral de 3-(11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzocitrilo por cromatografía de fluido supercrítico usando las condiciones siguientes para proporcionar el compuesto del título;

Columna: Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 um a 35°C

20 Fase móvil: 15% de metanol/85% de CO₂

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Enantiómero 1 de 3-(11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzocitrilo SFC Tiempo de retención = 26.26 min

25 LC-MS: Rt 1.36 min; MS 466.5 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

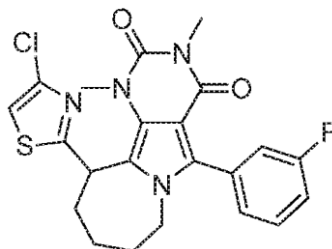
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.49 (4H, mult), 7.01 (1H, s), 5.23 (1H, dd), 3.93 (1H, dd), 3.54 (3H, s), 3.39 (1H, dd), 3.26 (3H, s), 2.90 (1H, mult), 2.02-1.89 (5H, mult)

El segundo enantiómero se aisló a SFC Rt = 32.07 min

Ejemplo 32:

30 (R)-11-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona o

(S)-11-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9,10,11-tetrahydro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona o



35 Etapa 1: 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)borónico (Ejemplo 9, etapa 2) y 1-bromo-3-fluorobenceno por un método similar al del Ejemplo 9 etapa 3;

40 LCMS; Rt 1.54 min; MS m/z 404.4 [M+H]⁺; 2minlowpHV03.

Etapa 2: 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona. El compuesto del

ES 2 628 369 T3

título se preparó a partir de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona por un método similar al Ejemplo 9, etapa 4;

LC-MS: Rt 1.05 min; MS m/z 274.3 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv03

5 Etapa 3-9: (R)- o (S)-11-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona

El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Ejemplo 31 etapas 1-6;

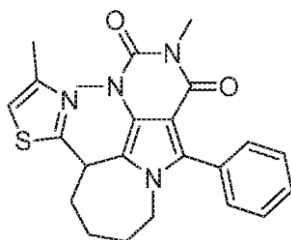
Enantiómero 1 de 11-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona SFC Rt = 4,38 min SFC Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μm 35°C, 35% de metanol/65% de CO₂, 10 ml/min, Detección: UV a 220 nm, >99% e.e.

10 LC-MS Rt 1.45 min; MS 459.4 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, mult), 7.23-7.10 (3H, mult), 7.09 (1H, s), 5.30 (1 H, mult), 4.11 (1 H, mult), 3.64 (3H, s), 3.43 (1 H, mult), 3.37 (3H, s), 3.01 (1 H, mult), 2.11-1.88 (5H, mult)

Ejemplo 33:

15 1,3-dimetil-11-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona



Etapa 1: 5-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)pentanoato de etilo

20 Se combinaron 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (1.38 g, 4.09 mmol), hidrocloreto de 5-aminovalerato de etilo (1.109 g, 6.14 mmol), y trietilamina (1.711 mL, 12.28 mmol) en etanol (20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre agua y DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho sílice de 25 g y el sistema se eluyó con EtOAc/hexano al 20%, EtOAc/hexano al 40%, EtOAc al 60%/hexano y EtOAc/hexano 80%. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.29 min; MS 384.3 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.37 (5H, mult), 6.41 (1H, br s), 4.12 (2H, q), 3.93 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.22 (2H, t), 1.74 (2H, mult), 1.53 (2H, mult), 1.26 (3H, t).

Etapa 2-5: 1,3-dimetil-11-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)pentanoato de metilo por un procedimiento similar para el Ejemplo 31 etapas 2-5;

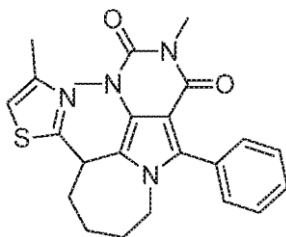
35 LC-MS: Rt 1.34 min; MS 421.2 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.34 (5H, mult), 6.95 (1H, s), 5.45 (1H, mult), 4.18 (1H, mult), 3.63 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.25 (1H, mult), 2.61 (3H, s), 2.19-1.79 (5H, mult).

Ejemplo 33a:

40 (R)-1,3-dimetil-11-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona o

(S)-1,3-dimetil-11-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona o



Separación quiral de 1,3-dimetil-11-(4-metilthiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona (Ejemplo 33) por Cromatografía de Fluido Supercrítico utilizando las condiciones siguientes para proporcionar el compuesto del título;

- 5 SFC Chiralcel OJ-H 250 mm x 10 mm x 5 μ m, Eluyente 35% IPA (conteniendo 0.1% de DEA)/65% de CO₂, 10 ml/min a 35°C, detección a 220 nm,

Enantiómero 1 de 1,3-dimetil-11-(4-metilthiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]2,4(3H,7H)-diona

SFC Tiempo de retención = 3.96 min, >99% ee

- 10 LC-MS: Rt 1.39 min; MS 421.3 m/z [M+H] Método 2minLowpHvO3

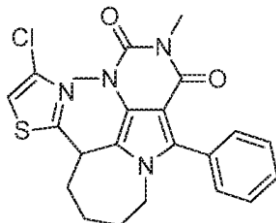
¹H RMN (av81851, 400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.37 (5H, mult), 6.88 (1H, s), 5.37 (1H, dd), 4.14 (1H, dd), 3.63 (3H, s), 3.45 (1H, dd), 3.36 (3H, s), 3.10 (1H, mult), 2.54 (3H, s), 2.08 (1H, mult), 1.91 (2H, mult), 1.57 (2H, mult).

El segundo enantiómero se aisló a SFR Rt = 6.31 min

15 **Ejemplo 34**

(R)-11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona o

(S)-11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona o



20

El compuesto del título se preparó mediante un método similar al del Ejemplo 33a reemplazando 2-yodo-4-metilthiazol (Ejemplo 33, etapa 3) con 2-bromo-4-clorotiazol (Intermedio Q, etapa 2);

Enantiómero 1 de 11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4(3H,7H)-diona

- 25 LC-MS: Rt 1.45 min; MS 441.3 m/z [M+H] Método 2minLowpHvO3

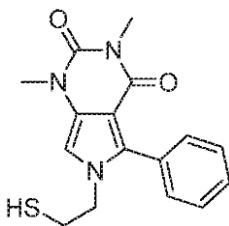
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.34 (5H, mult), 7.08 (1H, s), 5.03 (1H, mult), 4.14 (1H, mult), 3.63 (3H, s), 3.37 (1H, mult), 3.36 (3H, s), 3.00 (1H, mult), 2.12-1.85 (5H, mult).

SFC Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μ m a35°C, 45% de metanol + 0.1% v/v DEA/55% de CO₂, 10 ml/min, Detección: UV a 220 nm, Rt 4.79 min, >99% e.e.

30 Preparación de Intermedios

Intermedio A

6-(2-mercapto-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4-diona



Etapa 1: 1,3-dimetil-5-fenil-6-(2-tritilsulfanil-etil)-1,6-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4-diona

5 Se añadió trietilamina (0.211 ml, 1.513 mmol) a una solución de 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4 (1H,3H)-diona (Intermedio C) (510 mg, 1.513 mmol) y 2-tritilsulfanil-etilamina (Intermedio D) (483 mg, 1.513 mmol) en EtOH (5 ml) y la mezcla se calentó a 100°C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido y se usó sin purificación adicional.

10 LC-MS Rt 1.37 min $[M+H]^+$ 558.3 (Método 2minLowpH)

Etapa 2: 6-(2-mercapto-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4-diona

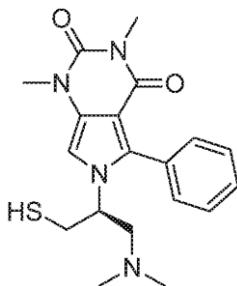
15 Se añadió TFA (5.975 ml, 78 mmol) a una solución de 1,3-dimetil-5-fenil-6-(2-tritilsulfanil-etil)-1,6-dihidropirrol[3,4-d] pirimidin-2,4-diona (etapa 1) (865 mg, 1.551 mmol) y trietilsilano (2.477 ml, 15.51 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a partición entre DCM (10 mL) y NaHCO_3 saturado (10 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se recogió por filtración. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

20 ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (5H, s), 7.01 (1H, s), 4.02 (2H, t), 3.31 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.80 (2H, q), 2.33 (SH, t).

LC-MS Rt 0.95 min; $[M+H]^+$ 316.5 (Método 2minLowpH)

Intermedio B

(S)-6-(1-(dimetilamino)-3-mercaptopropan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona



25

Etapa 1: (S)-2-amino-3-(trilitio)propan-1-ol

30 Se suspendió D-cisteína (2.36 g, 19.48 mmol) en THF (40 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en THF, 78 mL, 78 mmol) durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se inactivó con DMF (7 mL) y se agitó durante 25 minutos. Se añadió cloruro de trilito (5.97 g, 21.43 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano al 50%, MeOH/EtOAc al 10% y MeOH/EtOAc al 20% dio el compuesto del título.

35 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.17 (1%, mult), 3.55 (1H, mult), 3.40 (1H, mult), 2.74 (1H, mult), 2.49 (2H, mult).

Etapa 2: (S)-6-(1-hidroxi-3-(trilitio)propan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4(3H,6H)-diona

Se combinaron (S)-2-amino-3-(trilitio)propan-1-ol (etapa 1) (1.58 g, 4.52 mmol), trietilamina (1.454 mL,

10.43 mmol) y 5-benzoil-6-(bromometil-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (1.173 g, 3.48 mmol) en EtOH (60 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.17 (20H, mult), 6.37 (1H, s), 4.17 (1H, mult), 3.67 (2H, mult), 3.43 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.70 (1 H, mult), 2.51 (1 H, mult).

LC-MS Rt = 1.40 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 588.6 (Método 2minLowpHv01).

Etapa 3: Metanosulfonato de (S)-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)il)-3-(trilitio)propil

Se disolvió (S)-6-(1-hidroxi-3-(trilitio)propan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 2) (2.5 g, 4.25 mmol) en DCM (80 mL) y se añadió trietilamina (1.186 mL, 8.51 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (0.398 mL, 5.10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió más cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se agitó durante 50 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado (ac) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc 20-100% en iso-hexano dio el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (4H, mult), 7.39 (2H, mult), 7.35-7.22 (9H, mult), 6.30 (1H, s), 4.33 (1H, mult), 4.17 (1H, mult), 4.09 (1H, mult), 3.43 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.73 (1H, mult), 2.49 (1H, mult).

LC-MS Rt = 1.45 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 666.3 (Método 2minLowpHv01).

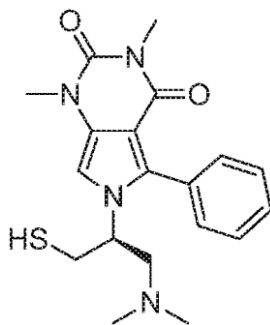
Etapa 4: 6-((S)-1-dimetilaminometil-2-tritilsulfanil-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4-diona

Se disolvió metanosulfonato de (S)-2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)il)-3-(trilitio)propilo (etapa 3) (1.7 g, 2.55 mmol) en DMF (12 mL) y se añadió dimetilamina (solución acuosa al 40% en peso) (1.455 mL, 11.49 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 120°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (4x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El residuo se redisolvió en DCM y se evaporó sobre sílice. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc 20-100% en iso-hexano dio el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (5H, mult), 6.42 (1H, s), 4.35 (1H, mult), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.95 (2H, mult), 2.64 (2H, mult), 1.57 (6H, mult).

LC-MS: Rt 1.07 min; MS 615.7 m/z $[\text{M}+\text{H}]$ Método 2minLowpHv01

Etapa 5: (S)-6-(1-(dimetilamino)-3-mercaptopropan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona



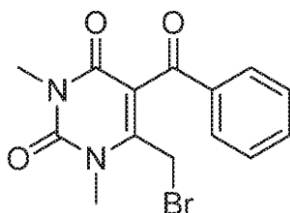
Se disolvió 6-((S)-1-dimetilaminometil-2-tritilsulfanil-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidropirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4-diona (Etapa 4) (1.3 g, 2.115 mmol) en DCM (50 mL) y se añadieron TFA (5 mL, 64,9 mmol) y trietilsilano (0.675 mL, 4.23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 20 minutos. La mezcla de reacción se evaporó rigurosamente bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 20-100%, MeOH/EtOAc 10% y (NH_3 7N en MeOH)/EtOAc 10% dio el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (5H, mult), 6.42 (1H, s), 4.35 (1H, mult), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.95 (2H, mult), 2.64 (2H, mult), 1.57 (6H, mult)

LC-MS: Rt 0.64 min; MS 373.5 m/z [M+H] Método 2minLowpHv01

Intermedio C

5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5 Etapa 1: 1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión agitada de N,N'-dimetilurea (comercial) (72.1 g, 819 mmol) y DMAP (100 g, 819 mmol) en piridina (300 mL) bajo N₂ se añadió gota a gota con agitación anhídrido acético (255 mL, 2701 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar una solución de piridina naranja viscosa, que se sembró con el producto. La mezcla se almacenó a 0-4°C durante 7 días. El sólido cristalino resultante se filtró después a presión reducida, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales incoloros. Las aguas madres se purificaron adicionalmente mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 30-50% de EtOAc en isohexano. El sólido resultante se diluyó con éter dietílico (500 mL) y se almacenó a 0-4°C durante una noche. Los cristales resultantes se separaron por filtración y se lavaron con isohexano, después se secaron para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros y se combinaron. El producto del título se obtuvo en forma de cristales blancos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (1H, s), 3.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.22 (3H, s); LC-MS Rt = 0.55 min [M+H]⁺ + 155.4 (Método: 2minLC_v003).

20 Etapa 2: 5-benzoil-1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Se cargaron 1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (etapa 1) (5 g, 32.4 mmol) y clorobenceno (50 mL) en un matraz de 3 bocas y el recipiente se evacuó con nitrógeno. Se añadió cloruro de benzoilo (comercial) (11.2 mL, 97 mmol) seguido por cloruro de zinc (II) (5 g, 36.7 mmol) en una porción y la reacción se calentó luego a 110°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL) y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron a presión reducida y se evaporaron para dejar un sólido anaranjado. El sólido se lavó con hexano seguido de éter dietílico caliente, proporcionando el producto como un sólido blanco. Las aguas madres se purificaron adicionalmente mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 10%-100%. El producto del título se obtuvo como un sólido naranja pálido;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (2H, dd), 7.60 (1H, t), 7.48 (2H, t), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.26 (3H, s);

LCMS Rt = 0.80 min [M+H]⁺ 259 (Método 2minLC_v003).

35 Etapa 3: 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Se añadió bromo (0.497 mL, 9.68 mmol) a una solución de 5-benzoil-1,3,6-trimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (etapa 2) (2.5 g, 9.68 mmol) en cloroformo (50 mL) con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calentó luego a 55°C durante 2 horas. Después se añadió una porción adicional de bromo (0.25 mL, 0.5 equiv.) y el calentamiento continuó a 55°C durante otros 30 minutos. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se diluyó con CHCl₃ (50 mL) y se vertió en solución saturada de tiosulfato de sodio (150 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a presión reducida. El solvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. Este sólido se disolvió en EtOAc caliente (50 mL) y se evaporó lentamente hasta que se observó la cristalización. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración a presión reducida y se lavó con EtOAc frío (10 mL) y se secó al aire. El compuesto se secó adicionalmente bajo vacío a 50°C durante 2 horas. El producto del título se aisló como microagujas blancas.

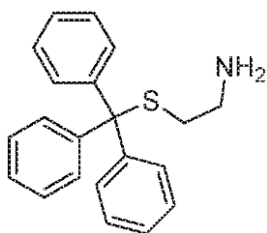
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (2H, d), 7.67 (1H, t), 7.52 (2H, t), 4.40 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.17 (3H, s);

ES 2 628 369 T3

LC-MS Rt = 2.75 min [M+H]⁺ 337/339 (Método 10minLC_v003).

Intermedio D:

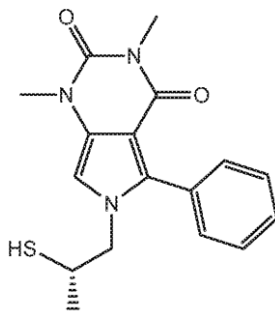
2-tritilsulfanil-etilamina



- 5 Se añadió cisteamina (comercial) (900 mg, 11.67 mmol) a una solución en agitación de trifenilmetanol (comercial) (3.037 g, 11.67 mmol) en TFA (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró entonces a presión reducida y el residuo se sometió a partición entre DCM (20 mL) y agua (20 mL). La mezcla se basificó mediante la adición lenta de K₂CO₃ sólido. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL), las fases orgánicas combinadas pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se usó sin purificación adicional.
- 10

Intermedio E

(S)-6-(2-mercaptopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona



Etapas 1: (R)-6-(2-hidroxipropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

- 15 Se añadió 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (1 g 2.97 mmol) a un vial de microondas (10-25 mL) equipado con una barra agitadora. Al vial se añadió etanol (10 ml) seguido de trietilamina (0.41 ml, 2.97 mmol) y (R)-1-aminopropan-2-ol (comercial) (223 mg, 2.97 mmol). El vial se calentó a 100°C en un reactor de microondas durante 1 hora. El etanol se eliminó bajo vacío para dar un sólido. El sólido se disolvió en DCM y se añadió agua. La mezcla de agua de DCM se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (x2). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y se pasaron a través de una frita hidrófoba. El solvente se eliminó bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.
- 20

LC-MS: Rt 0.86 min; MS m/z 314 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

- 25 Etapas 2: Metanosulfonato de (R)-1-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propan-2-ilo

- A una solución de (R)-6-(2-hidroxipropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 1) (925 mg, 2.95 mmol) en DCE (16 ml) se añadió trietilamina (2.05 ml, 14.8 mmol), DMAP (36 mg, 0.29 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1.15 ml, 14.8 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió K₂CO₃ sólido a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío para dar un aceite amarillo. El material se usó sin purificación adicional.
- 30

LC-MS Rt 1.04 min; MS m/z 392 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

Etapas 3: (S)-1,3-dimetil-5-fenil-6-(2-(trilitio)propil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

- 35 A una solución en agitación de trifenilmetilol (0.93 mg, 3.37 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió hidruro de sodio (225 mg, 5.62 mmol) a 0°C y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la solución amarilla resultante se añadió metanosulfonato de (R)-1-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-

5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)propan-2-ilo (etapa 2) (1.1 mg, 2.81 mmol) como una solución en DMF seco (3 ml) a 0°C. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó bajo vacío para dar un aceite amarillo/semisólido. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de DCM y se purificó mediante cromatografía en columna de ISCO, 24 g, carga de líquido, isohexano:EtOAc 20-35%, producto eluyendo al 30% proporcionando 12 fracciones. Las fracciones correspondientes se redujeron a vacío para dar un aceite del compuesto del título. El material se usó sin purificación adicional.

LC-MS Rt 1.55 min; MS m/z 572 [M+H]⁺ (Método 2minLowpHv01)

10 Etapa 4: (S)-6-(2-mercaptopropil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

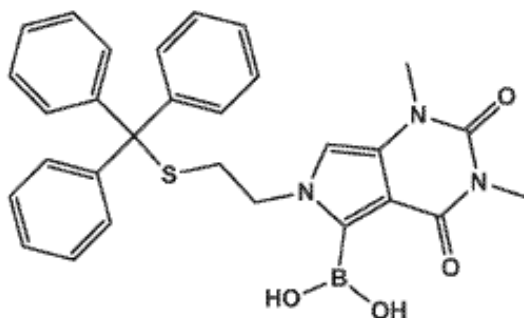
A (S)-1,3-dimetil-5-fenil-6-(2-(trilitio)propil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona cruda (etapa 3) (1.35 mg, 1.06 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (4.09 ml, 53.1 mmol) y trietilsilano (1.7 ml, 10.6 mmol) dando una solución amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM/agua y las fases se separaron. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. El sólido se disolvió en un volumen mínimo de DCM y se purificó mediante cromatografía en columna ISCO, 40 g de sílice, carga de líquido, isohexano:EtOAc 0-60%, producto eluyendo al 50% proporcionando 7 fracciones puras. Las fracciones correspondientes se redujeron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.43 (5H, m); 6.44 (1H, s); 4.01 (2H, d); 3.44 (3H, s); 3.36 (3H, s); 3.12 (1H, sexteto); 1.43 (1H, d); 1.16 (3H, d).

LCMS Rt 1.00 min; MS m/z 330 [M+H]⁺; (Método 2minLowpHv01)

Intermedio F

Ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il-borónico



25

Etapa 1: (2-cloroetil)(tritol)sulfano.

Sintetizado por un método modificado de Trujillo, D.A.; McMahon, W.A.; Lyle, R.E. J. Org. Chem., 1987, 52, 2932-2933 se disolvió clorometanoetriil)tribenceno (100 g, 359 mmol) en diclorometano (500 mL) bajo nitrógeno. Se cargó sulfuro de etileno (25 mL, 420 mmol) y la reacción se dejó transcurrir a temperatura ambiente durante 22 horas. El solvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en tolueno caliente (60°C) (150 mL) y se filtró en caliente por gravedad, luego se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El sólido cristalino blanco resultante se recogió por filtración a presión reducida y se lavó con tolueno (2 x 100 mL) e isohexanos (2 x 100 mL), se secó al vacío a 50°C durante 16 horas. El compuesto del título se aisló como un sólido cristalino blanco;

LCMS Rt 1.57 min; MS m/z 243.4 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.32 (12H, m), 7.30-7.24 (3H, m), 3.21 (2H, t), 2.55 (2H, t).

Etapa 2: 1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

Se disolvieron 1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (comercialmente disponible, 40 g, 285 mmol) y isocianuro de toluenosulfonilmetilo (comercialmente disponible, 84 g, 428 mmol) en 2-MeTHF (1000 mL) en nitrógeno a 30°C y se mantuvo durante 5 minutos. El recipiente se enfrió a 0°C (interno). A continuación se añadió a la solución una solución de KOtBu (disponible comercialmente, 64.1 g, 571 mmol) en 2-MeTHF (500 mL) a través de un embudo de goteo durante 0.5 horas, de manera que la temperatura interna permaneció por debajo de 5°C. Tras la adición del KOtBu, se formó una porción

adicional de 2-MeTHF (455 mL) a través de un embudo de goteo durante 5 minutos. Después de 40 minutos, la suspensión de color naranja oscuro se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (2 x 400 mL) cargada a través de un embudo de goteo durante 15 minutos. Se diluyó la suspensión con EtOAc (1 L), se separaron las capas de capas y se extrajo el medio acuoso con EtOAc (3 x 1 L). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se filtraron a presión reducida. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un semisólido marrón. Los sólidos se suspendieron en MeOH (300 mL), se sometieron a ultrasonidos y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtraron mediante filtración a presión reducida y se lavaron con MeOH (100 mL). El sólido se secó a vacío a 50°C durante 24 horas. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo marrón pálido;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (1H br s), 7.43 (1H, d); 6.74 (1H, d); 3.29 (3H, s); 3.20 (3H, s)

LC-MS: Rt 0.59 min; no ionizado; Método 2minLowpHv01

Se pudo obtener una segunda cosecha de material por evaporación del MeOH para proporcionar un aceite rojo. La trituración con MeOH (50 mL), filtración a presión reducida y lavado con MeOH (20 mL) y secado al vacío a 50°C durante 16 horas proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amorfo marrón pálido;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 6.74 (1H, t), 3.29 (3H, s), 3.19 (3H, s).

Etapa 3: 1,3-dimetil-6-(2-(trilitio)etil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

Se suspendieron 1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 2) (10 g, 55.8 mmol), (2-cloroetil)trilitio sulfano (etapa 1) (20.81 g, 61.4 mmol), yoduro de potasio (1.853 g, 11.16 mmol) y carbonato de cesio (36.4 g, 112 mmol) en dimetilacetamida anhidra (250 mL), formando una suspensión naranja oscuro. El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con N₂ (x3) y se agitó bajo nitrógeno a 50°C durante 41.7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se decantó lentamente en una mezcla de agitación con agua (800 mL) y EtAcO (200 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). Los sólidos presentes se recogieron mediante filtración a presión reducida (sólido 1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (4 x 100 mL), salmuera (2 x 100 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a presión reducida. El solvente orgánico se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido, que se suspendió en Et₂O (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos; El sólido de color pálido se recogió entonces mediante filtración a presión reducida (sólido 2). El sólido recogido de la mezcla de extracción (sólido 1) se lavó con agua (100 mL), EtOAc (100 mL) y se agitó en Et₂O (100 mL) durante 10 minutos a temperatura ambiente y se recogió por filtración a presión reducida. Ambos sólidos se secaron al vacío a 50°C durante 16 horas. Ambos cultivos se mezclaron a continuación para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color canela;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.39 (6H, m), 7.36-7.29 (6H, m), 7.29-7.22 (3H, m), 7.01 (1H, d), 6.03 (1H d), 3.48 (2H, t), 3.38 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.67 (2H, t).

LC-MS: Rt 1.38 min; MS m/z 482.2 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

Etapa 4: Ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)borónico

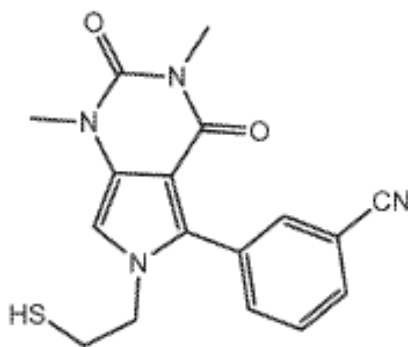
Se disolvió 1,3-dimetil-6-(2-(trilitio)etil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 2) (3.6 g, 7.47 mmol) en THF anhidro (67.3 mL) a temperatura ambiente en un matraz secado en horno. El matraz se evacuó y se rellenó con nitrógeno (x3) y se enfrió a -78°C. Se añadió LDA (0.719 M, 16.63 mL, 11.96 mmol) durante 10 minutos seguido de borato de triisopropilo (2.76 mL, 11.96 mmol) y la reacción se envejeció durante 2 horas a -78°C. La reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (60 mL) añadida mediante una jeringa bajo nitrógeno y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó entonces con DCM (400 mL). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el solvente se redujo a ~20 mL bajo presión reducida y se añadió EtOAc (100 mL) al aceite rojo resultante. La reducción del volumen del solvente a presión reducida a ~25 mL produjo la precipitación de un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración a presión reducida, se lavó con EtOAc (10 mL) y se secó a vacío a 50°C durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.41 min; MS m/z 526.4 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (2H, s), 7.36-7.29 (6H, m), 7.29-7.20 (9H, m), 6.79 (1H, s), 4.27 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.54 (2H, t).

Intermedio G

3-(6-(2-mercaptoetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo



Etapa 1: 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo

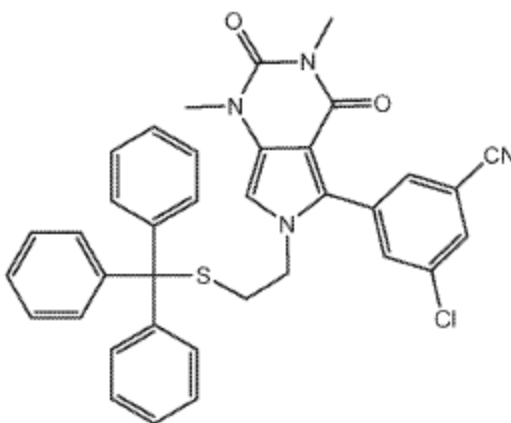
- 5 Una suspensión que comprende ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina 5-ilborónico (Intermedio F) (300 mg, 0.571 mmol), 3-bromobenzonitrilo (104 mg, 0.571 mmol) e hidróxido de bario (196 mg, 1.142 mmol) en n-BuOAc (5710 μ l) se trató con Pd-118 (18.61 mg, 0.029 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C. Se añadió agua (247 μ L, 13.70 mmol) a 80°C y la suspensión se agitó rápidamente durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente,
- 10 la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación del producto bruto por trituración con EtOAc/isohexano proporcionó el compuesto del título;
- 15 LCMS: Rt 1.45min, [M+H]⁺ 583.6. Método 2minLowpHv01.

Etapa 2: 3-(6-(2-mercaptoetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo

- 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (etapa 1) (573 mg, 0.983 mmol) en DCM (20 ml) para formar una solución marrón clara y se pasó a través de 2 x 500 mg de Isolute[®] Si-TMT (equivalente de 2,4,6-trimercatotriazina) para proporcionar una solución incolora. La solución se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y mientras se agitaba rápidamente, se trató gota a gota con trietilsilano (1.571 ml, 9.83 mmol) seguido de TFA (3.79 ml, 49.2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. El producto bruto aislado se trituró con éter dietílico y se secó en una estufa de vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título;
- 25 LCMS: Rt 0.99min, [M+H]⁺ 341.3. Método 2minLowpHv01.

Intermedio GA

3-cloro-5-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo



30

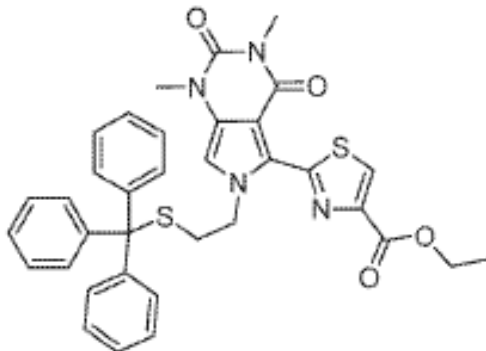
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (Intermedio GA etapa 1) reemplazando

bromobenzonitrilo con 3-bromo-5-clorobenzonitrilo;

LC-MS: Rt 1.53 min; MS m/z 617.3/619.3 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

Intermedio GB

5 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



10 Se suspendieron ácido (1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-(2-(trilitio)etil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)borónico (Intermedio F) (1001 mg, 1.906 mmol), 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (409 mg, 1.732 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (291 mg, 3.46 mmol) y Pd-118 (113 mg, 0.173 mmol) en acetato de n-butilo (12.3 ml) y se calentaron a 80°C. Se añadió entonces agua (3.08 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 21 horas. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml) y DCM (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml).

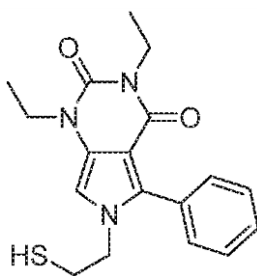
15 Se añadió sílice-TMT (30 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se filtró. El residuo se enjuagó con DCM (20 ml) y los filtrados se evaporaron bajo vacío. El residuo resultante se enjuagó con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (1H, s), 7.30-7.24 (6H, m), 7.24-7.18 (9H, s), 6.85 (1H, s), 4.36 (2H, t), 4.32 (2H, q), 3.31 (3H, s), 3.23 (3H, s), 2.57 (2H, t), 1.30 (3H, t)

LC-MS Rt 1.76 min [M+H]⁺ 637.5 (Método 2minLowpHv03)

20 Intermedio H

1,3-dietil-6-(2-mercaptoetil)-5-fenil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona



Etapa 1: 1,3-dietil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

25 Se suspendió 6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (5.5 g, 43.6 mmol) en agua (80 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente NaOH (17.44 g, 436 mmol), formando una solución. Se añadió yoduro de etilo (14.10 ml, 174 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con cloroformo (3x). Los extractos básicos se evaporaron bajo vacío. El residuo se disolvió en DCM y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de sílice de 25 g y el sistema se eluyó progresivamente con EtOAc/isohehexano al 10%, EtOAc/isohehexano al 20%, EtOAc/isohehexano al 40%, EtOAc/isohehexano al 75% y EtOAc para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro;

30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (1H, s), 4.01 (2H, q), 3.92 (2H, q), 2.26 (3H, s), 1.30 (3H, t), 1.24 (3H, t).

LC-MS Rt 0.72 min; MS 183.5 m/z [M+H] (Método 2minLowpHv01)

ES 2 628 369 T3

Etapa 2: 5-benzoil-1,3-dietil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Se combinaron 1,3-dietil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (etapa 1) (680 mg, 3.73 mmol), cloruro de benzoilo (1.299 mL, 11.20 mmol) y cloruro de estaño(IV) (1.314 mL, 11.20 mmol) en clorobenceno (30 mL, 295 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas.

- 5 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaOH 2M (ac) hasta básico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en DCM y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de sílice de 10 g y el sistema se eluyó con EtOAc/hexano al 10%, EtOAc/hexano al 20%, EtOAc/hexano al 40% y EtOAc/hexano al 50%. El producto se eluye con EtOAc/hexano al 40%.
- 10 Las fracciones se concentraron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino;

¹H RMN (, 400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.48 (2H, t), 4.03 (2H, q), 4.02 (2H, q), 2.27 (3H, s), 1.37 (3H, t), 1.24 (3H, t).

LC-MS Rt 1.00 min; MS 287.5 m/z [M+H] (Método 2minLowpHv01)

- 15 Etapa 3: 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dietilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona

- Se disolvió 5-benzoil-1,3-dietil-6-metilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (etapa 2) (800 mg, 2.79 mmol) en cloroformo (volumen:60 mL) y se agregó bromo (0.288 ml, 5.59 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Se añadió una porción adicional de bromo (0.288 ml, 5.59 mmol). La mezcla se calentó durante 30 minutos y se añadió más bromo (0.288 ml, 5.59 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con metabisulfito de sodio acuoso. La fase orgánica se separó, se pasó a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en DCM y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de sílice de 10 g y el sistema se eluyó con EtOAc/hexano al 20%, EtOAc/hexano al 30% y EtOAc/hexano al 40%. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a vacío. El residuo oleoso resultante se trituró con hexano, que se recogió por filtración. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido blanquecino.
- 20
- 25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (2H, d), 7.62 (1H, t), 7.49 (2H, t), 4.26 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.02 (2H, q), 1.43 (3H, t), 1.25 (3H, t).

Etapa 4: 1,3-dietil-5-fenil-6-(2-(trilitio)etil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

- Se combinaron 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dietilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (etapa 3) (850 mg, 2.327 mmol), 2-(trilitio)etanamina (comercialmente disponible, 1115 mg, 3.49 mmol) y trietilamina (0.973 mL, 6.98 mmol) en EtOH (volumen: 20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre DCM y agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de sílice de 10 g y la purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 10-50% en isohexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco;
- 30
- 35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (4H, mult), 7.40-7.21 (16H, mult), 5.99 (1H, s), 4.01 (2H, mult), 3.88 (2H, mult), 3.66 (2H, mult), 2.49 (2H, t), 1.34 (3H, mult), 1.19 (3H, mult).

LC-MS Rt 1.59 min; MS 586.3 m/z [M+H] (Método 2minLowpHv02)

- 40 Etapa 5: 1,3-dietil-6-(2-mercaptoetil)-5-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

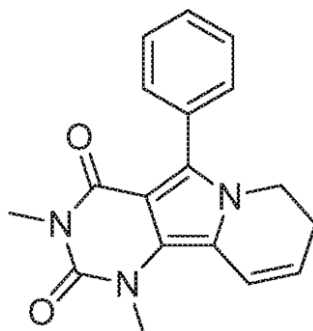
- Se disolvió 1,3-dietil-5-fenil-6-(2-(trilitio)etil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 4) (1.45 g, 2.475 mmol) en DCM (50 mL) y se trató con TFA (5 mL, 64.9 mmol) seguido de trietilsilano (0.791 mL, 4.95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se basificó por adición lenta de NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en DCM, se evaporó sobre sílice y la sílice se depositó sobre un cartucho de sílice de 10 g. El sistema se eluyó con EtOA al 20%-60% en isohexano para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.
- 45

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.44 (5H, mult), 6.46 (1H, s), 4.11 (2H, t), 4.03 (2H, q), 3.94 (2H, q), 2.74 (1H, dt), 1.37 (3H, t), 1.21 (3H, t).

- 50 LC-MS Rt 1.19 min; MS 344.6 m/z [M+H] (Método 2minLowpHv01)

Intermedio I

1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidropirrimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



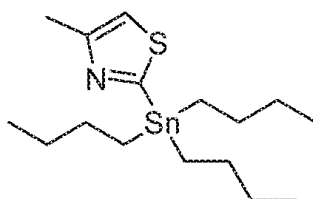
5 Se trató 5-benzoyl-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C), (1.169 g, 3.47 mmol) en EtOH (20 mL) 4,4-dietoxibutan-1-amina (0.659 mL, 3.81 mmol) y TEA (0.966 mL, 6.93 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se redisolvió en THF (20 mL), se añadió ácido clorhídrico 1M (3.47 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/hexano y el precipitado se recogió por filtración para dar el producto del título como un sólido de color rosa pálido.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.44 (m, 5H), 6.85 (dt, 1H), 5.84 (dt, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.47 (m, 2H);

LC-MS Rt = 1.11 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308 (Método 2minLC_v003).

Intermedio J

4-Metil-2-tributilestannanil-tiazol



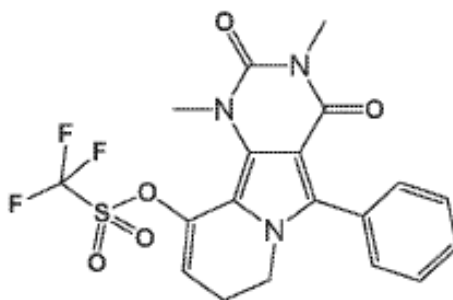
15

Se disolvió 4-metiltiazol (0.5 ml, 5.50 mmol) en Et_2O (10 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió lentamente metilítio (1.6 M en hexanos, 5.15 ml, 8.24 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. A continuación se añadió lentamente cloruro de tri-n-butilestaño (1.640 ml, 6.05 mmol), la mezcla se agitó brevemente a -78°C , después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con Et_2O . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío para proporcionar el producto del título como un aceite amarillo pálido crudo. El material se usó sin purificación adicional.

20

Intermedio K

25 Trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a]indolizin-10-ilo



Etapa 1: Éster etílico del ácido 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirroló[3,4-d]pirimidin-6-il)-butírico

30 Se combinaron 5-benzoyl-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) (996 mg, 2.95 mmol), clorhidrato de 4-aminobutanoato de etilo (489 mg, 2.95 mmol) de y trietilamina (0.823 ml,

ES 2 628 369 T3

5.91 mmol) en EtOH (15 ml) y se calentó a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino;

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41 (m, 5H), 6.43 (br s, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.20 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.24 (t, 3H);

LC-MS Rt 1.11 min [M+H]⁺ 370.5 (Método: 2minLowpH)

Etapa 2: Ácido 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-butírico

10 Se disolvió éster etílico del ácido 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-butírico (etapa 1) (1.01 g, 2.73 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) y se añadió hidróxido de litio (0.655 g, 27.3 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas. Se añadió más hidróxido de litio (0.655 g, 27.3 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó usando HCl 1M (ac) y se extrajo con cloroformo (5x). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a presión reducida. El producto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.41 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 4.00 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.25 (t, 2H), 2.00 (m, 2H);

LC-MS Rt 0.82 min [M+H]⁺ 342.5 (Método: 2minLowpH)

20 Etapa 3: 1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona

Se combinaron ácido 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-butírico (Etapa 2) (1.3 g, 3.81 mmol) y ácido polifosfórico (10 g, 3.81 mmol) y se calentaron a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (4x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a presión reducida. El producto del título se proporcionó en forma de un sólido amarillo pálido.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.50 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.22 (m, 2H).

LC-MS Rt 0.91 min [M+H]⁺ 324 (Método: 2minLowpH)

30 Etapa 4: Trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a]indolizina-10-ilo

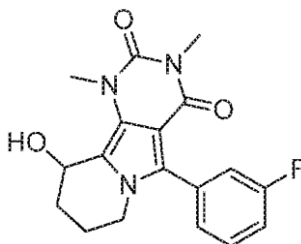
Se disolvieron 1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona (etapa 3) (920 mg, 2.85 mmol) y 2,6-lutidina (0.497 ml, 4.27 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C. Se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0.577 ml, 3.41 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 40% produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.46 (m, 5H), 6.00 (t, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.57 (dt, 2H);

LC-MS Rt 1.14 min [M+H]⁺ 456 (Método: 2minLowpH).

Intermedio L

5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



45 Etapa 1: 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona

ES 2 628 369 T3

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-(1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido [4,5-a]indolizina-5-il)benzocarbonitrilo (Ejemplo 9 etapas 1-7) reemplazando 3-bromobenzocarbonitrilo (etapa 3) con 1-bromo-3-fluorobenceno (disponible comercialmente).

LC-MS: Rt 1.02 min; MS m/z 342.5 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

- 5 Etapa 2: 5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

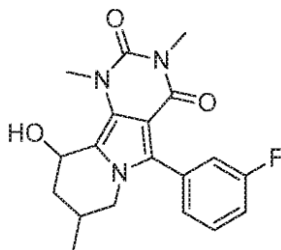
10 A una solución en agitación de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona (etapa 1) (150 mg, 0.439 mmol) en MeOH (2197 μ L) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (49.9 mg, 1.318 mmol) en porciones. La solución amarilla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 mL) y DCM (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido;

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (1H, q), 7.33-7.24 (3H, m), 5.34-5.25 (1H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 3.93-3.74 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.19-2.04 (1H, m), 2.03-1.82 (2H, m), 1.82-1.74 (1H, m).

LCMS: Rt 0.94 min; MS m/z 344.5 [M+H]⁺; Método 2minlowpHv01.

Intermedio La

5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3,8-trimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



- 20 Etapa 1: 5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona

El compuesto del título se preparó de forma análoga a la 3-(1,3-dimetil-2,4,10-trioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-5-il)benzocarbonitrilo (Ejemplo 9 etapas 1-7) reemplazando 3-bromobenzocarbonitrilo (etapa 3) con 1-bromo-3-fluorobenceno (comercialmente disponible) y 4-bromobutanoato de metilo (Etapa 5) 4-bromo-3-metilbutanoato de metilo (Intermedio T).

- 25 LC-MS Rt 1.05 min; [M+H]⁺ 356.5 (Método 2minLowpHv01)

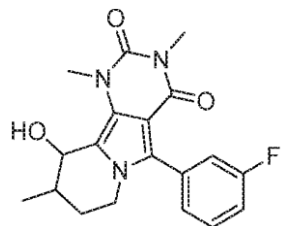
Etapa 2: 5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3,8-trimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio L usando sustituyendo 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona en (etapa 2) con 5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona.

LC-MS Rt 1.01 min [M+H]⁺ 358.6 (Método 2minLowpHv01)

Intermedio Lb

5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3,9-trimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



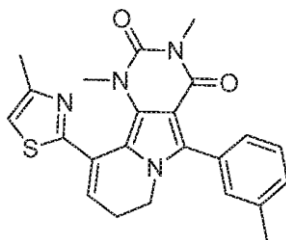
- 35 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la 5-(3-fluorofenil)-10-hidroxi-1,3,8-trimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio La) reemplazando 4-bromo-3-metilbutanoato de metilo (Intermedio T) con 4-bromo-2-metilbutanoato de metilo (Intermedio S).

ES 2 628 369 T3

LC-MS Rt 1.01 min [M+H]⁺ 358.6 (Método 2minLowpHv01)

Intermedio M

1,3-dimetil-10-(4-metil-1,3,4-dioxo-5-m-toluil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona



5 Etapa 1: 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-m-toluil-3,4-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)butanoato

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio I, etapa 1 reemplazando 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Intermedio C) con 6-bromometil-1,3-dimetil-5-(3-metil-benzoil)-1H-pirimidin-2,4-diona (Intermedio F).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (1H, t), 7.27-7.20 (3H, mult), 6.40 (1H, s), 4.08 (2H, q), 3.96 (2H, t), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.19 (2H, t), 1.99 (2H, t), 1.22 (3H, t); LC-MS Rt = 1.16 min; [M+H]⁺ 384.3 (Método 2minLowpHv01).

Etapa 2: Ácido 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-m-toluil-3,4-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)butanoico

15 Se añadió hidróxido de litio (2.64 g, 63.0 mmol) a una solución de 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-m-toluil-3,4-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il) butanoato de tert-butilo (etapa 1) (4.83 g, 12.6 mmol) en THF (48 mL)/agua (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente orgánico se eliminó en gran medida a vacío, el residuo se acidificó a pH 1, usando HCl 1M. El precipitado se extrajo en cloroformo (1 x 100 mL, 4 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. El sólido resultante se secó a 20 50°C para dar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (1H, t), 7.27-7.22 (3H, mult), 6.40 (1H, s), 3.98 (2H, t), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.25 (2H, t), 1.99 (2H, mult);

LC-MS Rt = 0.96 min; [M+H]⁺ 356.3 (Método 2minLowpHv01).

Etapa 3: 1,3-dimetil-5-m-toluil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona

25 Se añadió una solución de la solución de T3P[®] (anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico al 50% en DMF) (1.0 M, 329 µL, 0.56 mmol) a ácido 4-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-m-toluil-3,4-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-6(2H)-il)butanoico (etapa 2) (200 mg, 0.56 mmol), dando una pasta. Se añadió DMF (1 mL) y se formó una solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora ya 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 5 mL) y salmuera (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío para dar el compuesto del título.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.27-7.23 (2H, mult), 4.00 (2H, mult), 3.93 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.71 (2H, t), 2.45 (3H, s), 2.21 (2H, mult);

LC-MS Rt = 1.05 min; [M+H]⁺ 338.4 (Método 2minLowpHv01).

35 Etapa 4: Trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-m-toluil-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a]indolizina-10-ilo

40 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (253 µL, 1.50 mmol) a una solución enfriada con hielo de 1,3-dimetil-5-m-toluil-8,9-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4,10(1H,3H,7H)-triona (etapa 3) (388 mg, 1.15 mmol) y 2,6-lutidina (201 µL, 1.73 mmol) en DCM (7 mL). Se dejó que la solución alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió una porción adicional de anhídrido trifluorometanosulfónico (39 µL, 0.23 mmol) y la solución se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 mL) y se lavó con agua (2 x 8 mL) y salmuera saturada (1 x 8 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío, manteniendo el baño de agua del evaporador rotatorio a 20°C para dar el compuesto del título.

45 LC-MS Rt = 1.31 min; [M+H]⁺ 470.5 (Método 2minLowpHv01).

Etapa 5: 1,3-dimetil-10-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-m-toluil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4 (1H,3H)-diona

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-m-toluil-1,2,3,4,7,8-hexahidropirimido[4,5-a] indolizina-10-ilo (material no purificado de la etapa 4, se asume que 1.15 mmol) bis(pinaolato)diboro (321 mg, 1.27 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (24 mg, 0.035 mmol), trifenilfosfina (18 mg, 0.07 mmol) y fenóxido de potasio (J. Am. Chem. Soc., 1959, Vol. 81, pp 2705-2715, 228 mg, 1.73 mmol) en tolueno (8 mL) se agitó a 60°C, bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se eliminó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 20-50%/hexano dio el producto como un aceite. La adición de isohexano y la subsiguiente eliminación a vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (1H, t), 7.28-7.22 (3H, mult), 6.75 (1H, t), 3.79 (2H, t), 3.58 (3H, s), 3.35 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.38 (2H, mult), 1.35 (12H, s);

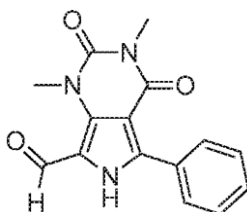
LC-MS Rt = 1.36 min [M+H]⁺ 448.6 (Método 2minLowpHv01).

Etapa 6: 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-m-toluil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona

Una mezcla de 1,3-dimetil-10-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-m-toluil-7,8-dihidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona (etapa 5) (295 mg, 0.66 mmol), 2-yodo-4-metiltiazol (Intermedio O) (135 mg, 0.60 mmol), Pd-118 (19.6 mg, 0.03 mmol) e hidróxido de bario (206 mg, 1.20 mmol) en acetonitrilo/agua (1:1, 3 mL) se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1M (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con MeOH al 1% al 2%/DCM para dar el compuesto del título. LC-MS Rt = 1.24 min; [M+H]⁺ 419.1 (Método 2minLowpHv01).

Intermedio Na:

1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-carbaldehído



Etapa 1: 1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

Se combinaron 5-benzoil-6-(bromometil)-1,3-dimetilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona 13,4a (Intermedio C) (2.33 g, 6.91 mmol), hexametildisilazano (2.90 mL, 13.82 mmol) y trietilamina (2.89 mL, 20.73 mmol) en dioxano (20 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. Se añadieron porciones adicionales de hexametildisilazano (2.90 mL, 13.82 mmol) y trietilamina (2.89 mL, 20.73 mmol) para permitir que la reacción se desarrollara hasta completarse. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con HCl 1M (ac) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con DCM/éter dietílico/hexano para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.98 min; MS 256.1 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

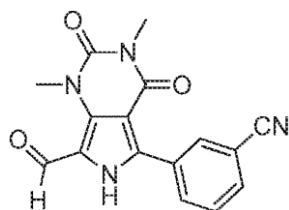
Etapa 2: 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-carbaldehído

Se añadió lentamente oxiclورو de fósforo (1.081 mL, 11.60 mmol) a una solución de 1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrollo [3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (2.96 g, 11.60 mmol) en DMF (40 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. La reacción se inactivó con HCl 2M (ac), se diluyó con EtOAc y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se extrajo luego con EtOAc (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío. El residuo se trituró con éter dietílico/hexano para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.97 min; MS 284.2 m/z [M+H] Método 2minLowpHv03

Intermedio Nb:

3-(7-formil-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo

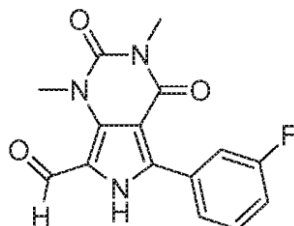


El compuesto del título se preparó de manera similar a 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-carbaldehído (intermedio Na), partiendo de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d] pirimidin-5-il)benzonitrilo (Ejemplo 9.0, Etapa 4) y omitiendo la etapa 1.

- 5 LC-MS Rt 0.93 min $[M+H]^+$ 309.2 (Método 2minLowpHv03)

Intermedio Nc:

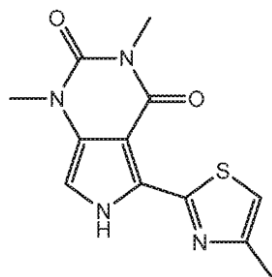
5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-carbaldehído



- 10 El compuesto del título se preparó de manera similar a 1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol [3,4-d]pirimidin-7-carbaldehído (Intermedio Na), partiendo de 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4 (3H,6H)-diona de una manera similar a la del 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (Ejemplo 9.0 etapa 4) usando el compuesto halo apropiado en la etapa 3 y omitiendo la etapa 1.

Intermedio Nd:

- 15 1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

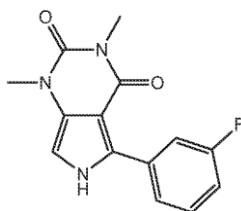


El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d] pirimidin-5-il)benzonitrilo (Ejemplo 9.0, Etapa 4) sustituyendo 3-bromobenzonitrilo por 2-yodo-4-metiltiazol (Intermedio O) en la etapa 3;

- 20 LC-MS: Rt 0.95 min $[M+H]^+$ 277.4 (Método 2minLowpHv03).

Intermedio Ne:

5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

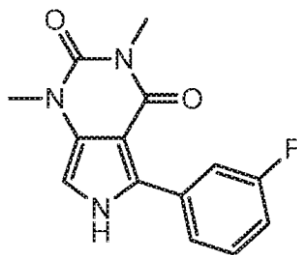


- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d] pirimidin-5-ilo)benzonitrilo (Ejemplo 9.0, Etapa 4) sustituyendo 3-bromobenzonitrilo por 3-fluoro-1-bromobenceno en la etapa 3;

LC-MS Rt 1.06 min $[M+H]^+$ 274.1 (Método 2minLowpHv03)

Intermedio Nf:

5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

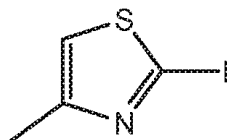


- 5 El compuesto del título se preparó por un método análogo a 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo [3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (Ejemplo 9 etapa 4) reemplazando 3-bromobenzonitrilo (etapa 3) con 1-bromo-3-fluorobenceno (comercialmente disponible).

LC-MS Rt 1.04 min $[M+H]^+$ 274.5 (Método 2minLowpHv03).

Intermedio O

- 10 2-yodo-4-metilthiazol



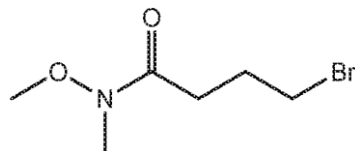
- 15 Se añadió gota a gota solución de metil-litio (1.6 M en Et₂O, 189 ml, 303 mmol) a 4-metilthiazol (22.94 ml, 252 mmol) en éter dietílico (505 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C, luego se añadió yodo (83 g, 328 mmol) y la suspensión se calentó lentamente a 0°C y se agitó durante 45 minutos. La reacción se inactivó por adición de agua (150 ml), se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (150 ml), Na₂CO₃ 2M (ac) (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con 0-5% de TBME/isohexano proporcionó el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (1H, s), 2.48 (3H, s)

LC-MS Rt 1.00 min $[M+H]^+$ 2.26 (Método 2minLowpHv03)

Intermedio P

4-bromo-N-metoxi-N-metilbutanamida



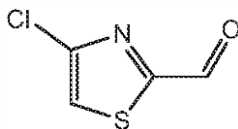
- 25

- 30 Se añadió lentamente cloruro de 4-bromobutanoilo (5.62 ml, 48.5 mmol) en DCM (64 ml) a una solución de DIPEA (17.80 ml, 102 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4.97 g, 51.0 mmol) en DCM (32 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se diluyó con DCM (50 ml). La mezcla se lavó con HCl 1M (ac) (2 x 50 ml) y NaHCO₃ saturado (ac) (2 x 50 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se evaporó bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/hexano proporcionó el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, t), 3.49 (3H, s), 3.17 (3H, s), 2.61 (2H, t), 2.17 (2H, quint), 2.09 (2H, quint).

- 35 Intermedio Q

4-clorotiazol-2-carbaldehído



Etapa 1: 2,5-dibromo-4-clorotiazol

Se disolvió 2,4-diclorotiazol (10 g, 64.9 mmol) en ácido acético (50.0 ml) y se calentó a 60°C. Se añadió gota a gota bromo (15.05 ml, 292 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 5.5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se volvió básica mediante la adición lenta de carbonato de sodio sólido, después se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl, tiosulfato de sodio saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

10 LC-MS Rt 1.43 min [M+H]⁺ 275.9/277.9/279.9/281.9 (Método 2minLowpHv03)

Etapa 2: 2-bromo-4-clorotiazol

Se añadió gota a gota nBuLi (2.5 M en hexanos, 7.21 mL, 18.03 mmol) durante 20 min a 2,5-dibromo-4-clorotiazol (5 g, 18.03 mmol) en THF (100 mL) a -90°C, y la mezcla se agitó a -90°C durante 30 minutos. Se añadió agua (0.341 mL, 18.93 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se agitó mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 0.1M (ac) (100 mL) y se extrajo con Et₂O (150 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (aq) (100 ml) y agua (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío para dar el producto en forma de un aceite amarillo pálido que cristalizó lentamente en forma de agujas de color amarillo pálido.

1 H RMN: (400MHz, CDCl₃) δ 7.09 (1 H, s).

20 LC-MS: Rt 1.12min [M+H]⁺ 199.9 (Método 2minLowpHv03)

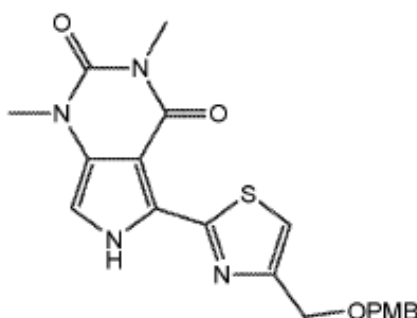
Etapa 3: 4-clorotiazol-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota n-butil-litio (1.732 ml, 2.77 mmol) durante 20 minutos a una solución de 2-bromo-4-cloro-tiazol (500 mg, 2.52 mmol) en éter dietílico (25.2 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 20°C, se añadió DMF (0.215 ml, 2.77 mmol) y la mezcla se calentó a -35°C durante 40 minutos. La reacción se inactivó con HCl 6M y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (20 ml). La capa acuosa se llevó a pH 10 por adición de carbonato de potasio sólido a 5°C y se extrajo con éter dietílico (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con hexano, proporcionó el compuesto del título.

30 1 H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 9.98 (1 H, s), 7.59 (1 H, s).

Intermedio R:

5-(4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona



35 Etapa 1: 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)tiazol-4- carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante un método análogo a la 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)benzonitrilo (Ejemplo 9 etapa 3) usando 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-il)borónico (Ejemplo 9 Etapa 2) y el compuesto halo comercialmente disponible.

ES 2 628 369 T3

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (1 H, s), 7.33 (1 H, s), 5.94 (2H, s), 4.33 (2H, q), 3.44 (2H, t), 3.34 (3H, s), 3.24 (3H, s), 1.32 (3H, t), 0.75 (2H, t), -0.15 (9H, s)

LC-MS Rt 1.55 min [M+H]⁺ 465.3 (Método 2minLowpHv03)

5 Etapa 2: 5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

10 Se añadió borohidruro de sodio (0.856 g, 22.62 mmol) a una solución de 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-5-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Etapa 1) (5.254 g, 11.31 mmol) y cloruro de litio (0.959 g, 22.62 mmol) en etanol (145 ml) y THF (290 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron otras porciones de cloruro de litio (0.959 g, 22.62 mmol) y borohidruro de sodio (0.856 g, 22.62 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas más. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado (ac) (250 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 350 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (1 H, s), 7.23 (1 H, s), 5.80 (2H, s), 5.38 (1 H, t), 4.63 (2H, dd), 3.37 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.22 (3H, s), 0.73 (2H, m), -0.12 (9H, s).

LC-MS Rt 1.28 min [M+H]⁺ 423.2 (Método 2minLowpHv03)

20 Etapa 3. 5-(4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona y 5-(4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

25 Se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en peso, 0.637 g, 15.93 mmol) a una solución de 5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (etapa 2) (4.43 g, 7.97 mmol) NMP (Volumen: 44 ml) a 0°C y se agitó durante 1 hora. Se añadió cloruro de para-metoxibencilo (1.404 ml, 10.36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron más porciones de cloruro de para-metoxibencilo (220 µl) e hidruro de sodio (60% en peso, 64 mg) y la mezcla se agitó durante 16 horas más. La reacción se inactivó a 0°C con NaHCO₃ saturado (aq) (50 ml), se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc al 40-60%/hexano produjo el compuesto del título y 5-(4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona como una mezcla que se usó sin purificación adicional.

LC-MS Rt 1.63 min [M+H]⁺ 543.6 (Método 2minLowpHv03)

35 Etapa 5: 5-(4-((4-metoxibencil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona

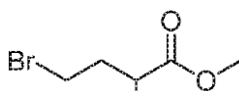
40 Se añadió una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1.0M en THF, 48.3 ml, 48.3 mmol) a una solución de 5-(4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona y 5-(4-(4-metoxibencil)oxi)metil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,6H)-diona (5.24 g) en THF (volumen: 13.91 ml) a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y agua (150 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 200 ml) y las dos fases se mantuvieron durante 60 horas. Ambas fases se filtraron y los sólidos se secaron a vacío para proporcionar el compuesto del título.

45 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 7.45 (2H, d), 7.12-7.05 (3H, m), 4.77 (2H, s), 4.68 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.40 (3H, s)

LC-MS Rt 1.24 min [M+H]⁺ 413.5 (Método 2minLowpHv03)

Intermedio S

4-bromo-2-metilbutanoato de metilo



50 Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (44.4 mL, 1.0M en DCM, 44.4 mmol) a alfa-metil-gamapabirrolactona (comercial) (4.23 g, 42.3 mmol) en DCM (47 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. La reacción se inactivó con metanol (10.5

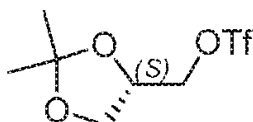
ES 2 628 369 T3

mL) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (1 x 50 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac) (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice proporcionó el compuesto del título.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (3H, s), 3.44 (2H, br t), 2.74 (1 H, mult), 2.29 (1 H, mult), 1.94 (1 H, mult), 1.22 (3H, mult)

Intermedio Sa:

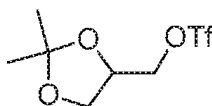
Trifluorometanosulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo



- 10 Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1.398 ml, 8.32 mmol) a una solución de R-solcetal comercialmente disponible (1 g, 7.57 mmol) y 2,6-lutidina (1.139 ml, 9.84 mmol) en DCM (25.2 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó a continuación bajo vacío y el residuo se sometió a partición entre agua (10 mL) y DCM (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio para proporcionar el compuesto del título como un material bruto que se usó sin purificación adicional.
- 15

Intermedio Sb:

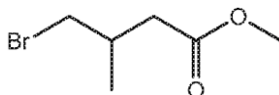
Trifluorometanosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil



- 20 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Intermedio Ea a partir de solcetal racémico comercialmente disponible.

Intermedio T

4-bromo-3-metilbutanoato de metilo



- 25 Etapa 1: 4-metildihidrofurano-2(3H)-ona

Se agitó una mezcla de 4-metilfuran-2(5H)-ona (800 mg, 8.2 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (80 mg) en EtOAc (17 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas.

La mezcla se filtró y el residuo se aclaró con EtOAc. Los filtrados se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 (1 H, mult), 3.86 (1 H, mult), 2.69-2.59 (2H, mult), 2.13 (1H, mult), 1.15 (3H, d).

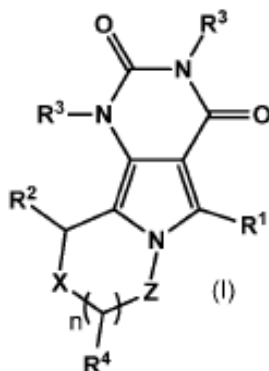
Etapa 2: 4-bromo-3 metilbutanoato de metilo

- 35 Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (9.1 mL, 1.0M en DCM, 9.1 mmol) a una solución de 4-metildihidrofuran-2(3H)-ona (870 mg, 8.7 mmol) en DCM (9 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0°C y se añadió metanol (2 mL) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (aq) (1 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo vacío. La purificación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con DCM/hexano al 20-50%, proporcionó el compuesto del título.
- 40

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (3H, s), 3.44 (2H, mult), 2.54 (1 H, mult), 2.38-2.23 (2H, mult), 1.08 (3H, d).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

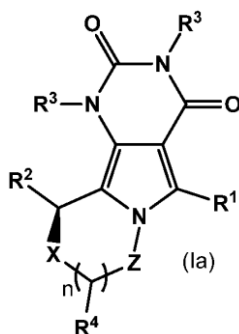


- 5 en el que R¹ representa fenilo, cicloalqueno (C₄-C₇) o Het¹, cuyo grupo R¹ puede estar no sustituido o sustituido en uno o dos átomos de carbono por los sustituyentes R^a y puede además estar sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1};
- 10 cada R^a representa independientemente alquilo(C₁-C₄), halo, haloalquilo(C₁-C₄), ciano, hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), R⁶OC(O)-, o R⁶OC(O) alquilo(C₁-C₄);
- R^{a1} representa alquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), di[(C₁-C₄)alquil]amino(C₁-C₄)alquilo-, arilalquilo(C₁-C₄) o R⁶OC(O)alquilo(C₁-C₄);
- R² representa alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalqueno (C₄-C₇), fenilo, furanilo, tiazolilo o tienilo, R² que puede estar no sustituido o sustituido en uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b;
- 15 cada R^b representa independientemente alquilo(C₁-C₄), halo, haloalquilo(C₁-C₄), ciano, alquilamino(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), di[alquilo(C₁-C₄)]aminoalquilo(C₁-C₄)-, (R⁶)₂NC(O)alquilo(C₁-C₄) o R⁶OC(O)alquilo(C₁-C₄);
- X representa S, Z representa CHR^{4a} y n representa 1; o
- X representa CHR^{4b}, Z representa NR⁵ y n representa 1 o 2; o
- 20 X representa CHR^{4b}, Z representa CHR^{4a} y n representa 0, 1 o 2; o
- X representa C(=CH₂), CF₂ o C(CH₃)₂, Z representa CHR^{4a} y n representa 0 o 1;
- cada R³ representa independientemente metilo o etilo;
- 25 cuando X representa S, R⁴ representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) alquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₄), alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), di[(C₁-C₄)alquil]amino alquilo(C₁-C₄)-, fenilo, Het¹alquilo(C₁-C₄), Het²alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)S(O)₂NHalquilo(C₁-C₄)-, o R⁷C(O)NH alquilo(C₁-C₄)-;
- 30 cuando X representa CHR^{4b}, cada R⁴ representa independientemente hidrógeno, hidróxi, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)- aminoalquilo(C₁-C₄)-, alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)-, di[(C₁-C₄)alquilo]aminoalquilo(C₁-C₄)-, amino, alquilamino(C₁-C₄), di[alquilo(C₁-C₄)]amino-, fenilo, Het¹(C₁-C₄)- Het² alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄)S(O)₂NHalquilo(C₁-C₄)-, o R⁷C(O)NH alquilo(C₁-C₄);
- R^{4a} representa hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), aminoalquilo(C₁-C₄), alquilamino(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄), di[alquilo(C₁-C₄)]amino alquilo(C₁-C₄), Het¹ alquilo(C₁-C₄), Het² alquilo(C₁-C₄), o R⁶OC(O)-;
- 35 R^{4b} representa hidrógeno o metilo;
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
- R⁶ representa hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);
- R⁷ representa alquilo(C₁-C₂), alcoxi(C₁-C₂), alcoxi(C₁-C₂)-alquilo(C₁-C₂) o fenilo;

Het¹ representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende a) un átomo de oxígeno o azufre y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno; o b) de uno a cuatro átomos de nitrógeno; y

Het² representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que comprende a) 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; o b) -C(O)- y 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O.

- 5 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa fenilo, ciclohexenilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, pirimidin-2-ilo o piridin-2-ilo y en donde R¹ puede estar no sustituido o sustituido en uno o dos átomos de carbono por sustituyentes R^a, y puede además estar sustituido en un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1}.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² representa fenilo, furanilo, tiazolilo o tienilo, R² que puede estar no sustituido o sustituido en de uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada R^b representa independientemente alquilo(C₁-C₂), halo, haloalquilo(C₁-C₂) o ciano.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁴ representa hidrógeno, metilo, fenilo o HOCH₂-.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que X representa S, Z representa CHR^{4a} y n representa 1.
7. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R^{4a} representa hidrógeno o metilo.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto es de fórmula (Ia):



9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
- 25 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 30 10-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 1,3-dimetil-5-fenil-10-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 35 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-(m-toluil)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(5-metiltiofen-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona
- 40 1,3-dimetil-10-(4-metiltiofen-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-

- 2,4(3H,10H)-diona
- 7-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 5 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3,8-trimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1,c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 1,3,8-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1,c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il) benzonitrilo;
- 10 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 15 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3,5-difluorofenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dietil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 3-cloro-5-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazin-5-il)benzonitrilo;
- 20 10-(2,3-difluorofenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 25 5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5-(3-fluorofenil)-1,3,8-trimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 30 5-(3-fluorofenil)-1,3,9-trimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-m-toluil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5-(3-clorofenil)-10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 35 3-(1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo;
- 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-10-il)benzonitrilo;
- 1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona;
- 40 5-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-b]piridazina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-9-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 45 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

ES 2 628 369 T3

- 3-(10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazin-5-il)benzonitrilo;
- 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c] [1,4] tiazin-5-il)benzonitrilo
- 5 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzonitrilo;
- 10 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-5,10-bis(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 15 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-8-((dimetilamino)metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 20 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-etoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 25 5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-10-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(2-clorotiazol-4-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]-pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 30 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 35 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4] tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 40 10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(1-hidroxietil)tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina- 2,4(3H,10H)-diona;
- 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 45 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;

ES 2 628 369 T3

- 10-(5-clorofuran-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-(2-metiltiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 9,9-difluoro-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indofizin-2,4(1H,3H)-diona;
- 5 8-(aminometil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo;
- 10 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)-diona;
- 9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 9-(4-clorotiazol-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 15 9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 3-(1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il)benzonitrilo;
- 5-(3-fluorofenil)-1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 20 1,3,8,8-tetrametil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 25 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il) benzonitrilo;
- 7-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1,3-dimetil-10-(5-metilfuran-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirimido[4,5-a]indolizina-2,4(1H,3H)-diona;
- 30 **Ácido** 2-(10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c] [1,4]tiazina-5-il) tiazol-4-carboxílico;
- N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo 2,1-c)[1,4]tiazina-8)metil)metanosulfonamida;
- N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo 2,1-c)[1,4]tiazina-8)metil)-2-metoxiacetamida;
- 35 ((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) carbamato de etilo;
- N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-8)metil) acetamida;
- 40 N-((10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]tiazina-8-il)metil) benzamida;
- 9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)- diona;
- 9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)- diona;
- 45 7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-9-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-2,4(3H,7H)-diona;
- 3-(9-(4-clorotiazol-2-il)-7-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizin-5-il) benzonitrilo;

- 8-((1H-imidazol-1-il)metil)-10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4] pirrolo [2,1-c] [1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 9-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8-metileno-8,9-dihidro-1H-pirimido[4,5-a]pirrolizina-4(3H,7H)- diona;
- 5 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido [4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-clorofuran-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metiltiazol-2-il)-8-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido [4',5':3,4] pirrolo[2,1-c][1,4] iazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10 3-(11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,9,10,11-octahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepin-5-il)benzoniitrilo;
- 11-(4-clorotiazol-2-il)-5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4 (3H, 7H)-diona;
- 1,3-dimetil-11-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4 (3H,7H)- diona;
- 15 11-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-8,9,10,11-tetrahidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[1,2-a]azepina-2,4 (3H,7H)-diona; y
- (R)-3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizin-5-il)benzoniitrilo
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (R)-10-(5-clorofuran-2-il)-5-(4-(hidroximetil) tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo[2,1-c][1,4]tiazina-2,4(3H,10H)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 3-(10-(4-clorotiazol-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirimido[4,5-a]indolizina-5-il)benzoniitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
13. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más coagentes terapéuticamente activos.
- 30
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado entre enfermedad renal poliquística y diarrea.
- 35