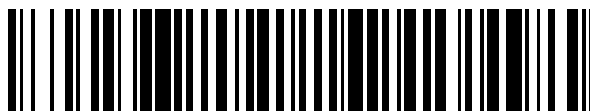


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 023**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
C07D 239/70	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2014 PCT/EP2014/052217**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014 WO14122160**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2014 E 14705723 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2953943**

54 Título: **Dihidropirimidinonas bicíclicas sustituidas y su uso como inhibidores de la actividad elastasa de neutrófilos**

30 Prioridad:

06.02.2013 EP 13154256

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.08.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**GNAMM, CHRISTIAN;
OOST, THORSTEN;
PETERS, STEFAN;
HOESCH, HOLGER y
RIES, UWE JÖRG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

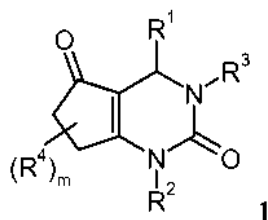
ES 2 629 023 T3

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

Dihidropirimidinonas bicíclicas sustituidas y su uso como inhibidores de la actividad elastasa de neutrófilos

5 La presente invención se refiere a dihidropirimidinonas bicíclicas sustituidas de la fórmula 1



10 y su uso como inhibidores de la actividad elastasa de neutrófilos, composiciones farmacéuticas que contienen a la misma y métodos para usar la misma como agentes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades pulmonares, gastrointestinales y genitourinarias, enfermedades inflamatorias de la piel y del ojo y otros trastornos alérgicos autoinmunes, rechazo de aloinjertos y enfermedades oncológicas.

Antecedentes

- 15
- Las siguientes referencias describen inhibidores de elastasa de neutrófilos con un núcleo de dihidropirimidona monocíclico: GB2392910, WO04024700, WO05082864, WO05082863, DE102006031314, US100010024, WO10115548, WO09080199, DE102007061766, WO06136857, WO06082412, WO12002502.
 - Las siguientes referencias describen inhibidores de elastasa de neutrófilos con un núcleo de tetrahidropirimidona bicíclico: WO07129060, WO08135537, US090093477, WO09013444, WO09060206, WO09060203, WO09060158, US110034433.
 - Las siguientes referencias describen inhibidores de elastasa de neutrófilos con otras estructuras principales que las descritas anteriormente en el presente documento: WO04020412, WO04020410, WO03053930, WO10078953, WO09135599, DE102009004197, WO11110858, WO11110859, WO09060158, WO09037413, WO04024701, US130065913, WO13018804, WO12002502.
 - Para una revisión de diversos inhibidores de elastasa de neutrófilos véase: P. Sjö (Future Med. Chem. 2012, 4, 651-660).
- 20
- 25

Breve resumen de la invención

30 La elastasa de los neutrófilos (EN) es una serina proteasa de 29 kDa. Se expresa en las células precursoras de la médula ósea, almacenado en el granulato de granulocitos de sangre periférica a altas concentraciones y se libera tras la activación celular. A los sustratos de EN pertenecen elementos principales de la matriz extracelular: elastina, fibronectina, laminina, colágeno y proteoglicanos. La actividad elastasa de neutrófilos lleva a la degradación de la MEC, aumenta la migración y la quimiotaxis de los monocitos y las células del músculo liso vascular y afecta

35 directamente a los componentes de la coagulación y las vías fibrinolíticas (PAI-1 y TFPI). La elevada actividad de la elastasa del neutrófilo se asocia con enfermedades crónicas inflamatorias y fibróticas de varios órganos. Los inhibidores de elastasa de neutrófilos, por tanto, tendrán un papel importante para el tratamiento de diferentes enfermedades como EPOC, fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades fibróticas, cáncer, lesión pulmonar

40 aguda, síndrome de la dificultad respiratoria aguda, bronquiectasias, fibrosis quística, deficiencia de alfa-antitripsina y otros.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, son eficaces como inhibidores de elastasa de neutrófilos y presentan una potencia inhibidora favorable, tal como se determina mediante la concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀), en un ensayo de inhibición enzimática.

45

Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, son adicionalmente eficaces como inhibidores de la proteinasa 3 de serina proteasa de neutrófilos y presentan una potencia inhibidora favorable, tal como se determina mediante la concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀), en un ensayo de reacción enzimática. Esta actividad inhibidora en una segunda serina proteasa de neutrófilo puede ser beneficiosa para la eficacia farmacológica.

50

Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan potencia inhibidora favorable, tal como se determina mediante la concentración eficaz semimáxima (CE₅₀), en un ensayo de plasma o de sangre completa, por ejemplo, tal como se describe en T. Stevens y col. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011, 339, 313-320).

55

Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan potencia in vivo favorable, tal como se determina, por ejemplo, mediante la dosis eficaz semimáxima

(DE₅₀) en modelos de lesión pulmonar inducida por elastasa de neutrófilos humanos en ratones, rata o hámster, por ejemplo, tal como se describe en Tremblay et al. (Chest 2002, 121,582-588) o T. Stevens et al. (J. Pharm. Exp. Ther. 2011,339, 313-320).

5 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan potencia *in vivo* favorable, tal como se determina, por ejemplo, mediante la dosis eficaz semimáxima (DE₅₀) en un modelo de lesión pulmonar inducida por LPS/ FM- LP en hámster, por ejemplo, tal como se describe en Mitsuhashi et al. (Br. J. Pharmacol. 1999, 126, 1147-1152).

10 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan estabilidad metabólica favorable en un ensayo microsomal *in vitro* para la estabilidad metabólica tal como se describe en E. Kerns y L. Di (Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1ª ed, 2008), capítulo 29 y las referencias en el mismo.

15 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan estabilidad metabólica favorable en un ensayo con hepatocitos *in vitro* para la estabilidad metabólica tal como se describe en E. Kerns y L. Di (Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1ª ed, 2008), capítulo 29 y las referencias en el mismo.

20 Se espera que una estabilidad metabólica mejorada en un sistema de ensayo *in vitro* se traduzca en una eliminación reducida *in vivo* (EL), porque la conversión metabólica en el hígado se reduce. Basándose en la ecuación farmacéutica $EL/F_{oral} = Dosis / ABC$ (F_{oral}: biodisponibilidad oral, ABC: área bajo la curva), se espera una eliminación *in vivo* reducida que lleve a una mayor exposición sistémica normalizada a la dosis (ABC) del fármaco.

25 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan una favorable permeabilidad en un método *in vitro* de capa de células Caco-2 para la permeabilidad tal como se describe en E. Kerns & L. Di (Druglike properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1ª ed, 2008), capítulo 26 y las referencias en el mismo. Para un fármaco oral, se espera que una permeabilidad mejorada se traduzca en una mayor fracción del fármaco adsorbido en el tracto intestinal, por tanto, que resulta en una mayor exposición sistémica normalizada a la dosis (ABC).

30 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan algo favorable, que es la baja proporción de eflujo (permeabilidad en la dirección de eflujo dividido entre la permeabilidad en la dirección de influjo) en un método de capa de células Caco-2 o MDCK tal como se describe en E. Kerns y L. Di ((Drug-like properties: concepts, Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1ª ed, 2008), capítulo 26 y 27 y las referencias en el mismo. Para un fármaco oral, una mejora, que es la proporción de eflujo reducida se espera que se traduzca en una mayor fracción del fármaco adsorbido en el tracto intestinal, por tanto, que resulta en una mayor exposición sistémica normalizada a la dosis (ABC).

40 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan una solubilidad acuosa favorable en un método de solubilidad termodinámica o cinética tal como se describe en E. Kerns y L. Di (Druglike properties: concepts, 15 Structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1ª ed, 2008), capítulo 25 y las referencias en el mismo. Para un fármaco oral, se espera que una solubilidad acuosa mejorada se traduzca en una mayor fracción del fármaco adsorbido en el tracto intestinal, que da como resultado una mayor exposición sistémica normalizada a la dosis (ABC).

45 De manera comparativa, una mayor exposición sistémica normalizada a la dosis (ABC) puede ser ventajosa de varias maneras: (1) Si una determinada exposición sistémica (ABC) necesita ser alcanzada para la eficacia, se puede dosificar el fármaco en una menor cantidad. Las dosificaciones más bajas tienen las ventajas de menor carga del fármaco (fármaco original y los metabolitos del mismo) para el paciente que potencialmente provoca menos efectos secundarios y costes de producción más bajos para el producto del fármaco. (2) De manera comparativa, una mayor exposición sistémica normalizada a la dosis (ABC) puede llevar a una elevada eficacia o a una duración prolongada de la acción del fármaco cuando se aplica la misma dosis.

50 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan estabilidad metabólica favorable, permeabilidad metabólica, proporción de eflujo favorable y solubilidad acuosa favorable. En consecuencia, se espera que algunos compuestos de la presente invención presenten propiedades farmacocinéticas (FC) tras la dosificación oral, en particular, una exposición sistémica favorable (área bajo la curva, ABC), por tanto, que lleve a una eficacia favorable *in vivo*.

55 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan propiedades farmacocinéticas (FC) favorables. Las propiedades FC se pueden determinar en especies de animales preclínicos, por ejemplo, ratón, rata, hámster, perro, cobaya, cerdo pequeño, mono cinomolgo, monos *rhesus*. Las propiedades FC de un compuesto se pueden describir, por ejemplo, mediante los siguientes parámetros: Tiempo medio de permanencia (TMP), semivida de eliminación (t_{1/2}), volumen de distribución (V_D), área bajo la curva (ABC), eliminación (EL) y biodisponibilidad tras la administración oral (F_{oral}).

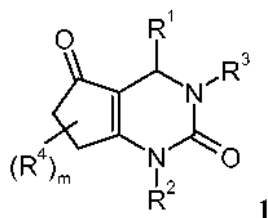
Los compuestos de la invención y sus metabolitos están desprovistos de la subestructura de hidrazina que provoca alertas estructurales de mutagenicidad y carcinogenicidad tal como se describe en Benigni et al. (Chem. Rev. 2011, 11,2507-2536). Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de un potencial genotóxico reducido.

5 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan inhibición favorable de las isozimas del citocromo P450 en los correspondientes ensayos *in vitro* para la inhibición de la isozima CYP tal como se describe en E. Kerns y L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1ª ed, 2008), capítulo 32 y las referencias en el mismo. La inhibición reducida de isozimas CYP se espera que se traduzca en un riesgo reducido de interacciones indeseables entre fármacos que es la interferencia de un fármaco con el comportamiento metabólico normal o farmacocinético de un fármaco coadministrado.

15 Algunos compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales fisiológicamente aceptables, presentan algo favorable, es decir, baja inhibición del canal hERG en un ensayo de pinzamiento zonal tal como se describe en E. Kerns y L. Di (Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization, Elsevier, 1ª ed, 2008), capítulo 34 y las referencias en el mismo.

20 Descripción detallada de la invención

Un compuesto de fórmula 1



25 en el que

R^1 es fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros, en el que uno, dos o tres elementos están reemplazados por un elemento seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; preferiblemente fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, O_2N-NC- , H_2N- , $HO-$, $R^{1.1}$, $R^{1.1}O-$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}S-$, $R^{1.3}(O)S-$ y $R^{1.3}(O)_2S-$;

$R^{1.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, -haloalquil C_{1-6} - y -halocicloalquilo C_{3-6} ;

$R^{1.2}$ es $HO-$ alquil C_{1-6} - o $R^{1.1}O-$ alquil C_{1-6} ;

35 $R^{1.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $HO-$, $R^{1.1}$ y $R^{1.2}$; preferiblemente $R^{1.1}$;

R^2 es fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros, en el que uno o dos elementos están reemplazados por un elemento seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; preferiblemente fenilo y piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquil C_{1-4} -, -haloalquil C_{1-4} - y -alquil $C_{1-4}O-$;

R^3 es un residuo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

- $R^{3.1}-$;
- $R^{3.2}(O)C-$;
- $R^{3.2}O(O)C-$;
- $R^{3.2}O(O)C-A-$; preferiblemente $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$;
- $R^{3.2}S-$; $R^{3.2}(O)S-$; $R^{3.2}(O)_2S-$; preferiblemente $R^{3.2}(O)_2S-$;
- $(R^{3.2})_2N(O)C$ y
- $(R^{3.2})_2N(O)C-A-$; preferiblemente $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$;

$R^{3.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, -alquil C_{1-6} -cicloalquil C_{3-6} - y -cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{3.1.1}$ -; $R^{3.1.1}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $HO-$, halógeno, $NC-$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o $R^{3.1.1}$ representa un anillo seleccionado independientemente entre fenilo y un anillo heterocíclico de cuatro miembros que contiene un elemento seleccionado independientemente entre N, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$ o

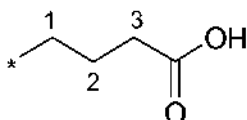
55 $R^{3.1.1}$ representa un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$;

- cada uno de los anillos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre HO-, O=, halógeno, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} y R^{3.7} o dos sustituyentes son juntos R^{3.8};
- R^{3.2} se selecciona independientemente entre R^{3.1}, fenilo o un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre HO-, O=, NC-, halógeno, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} y R^{3.7} o dos sustituyentes son juntos R^{3.8};
- o dos R^{3.2} son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico de tres, cuatro, cinco o seis miembros o bicíclico de seis, siete, ocho, nueve o diez miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de entre HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6}, R^{3.7}, fenilo y un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; o dos sustituyentes son juntos R^{3.8};
- R^{3.3} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C₁₋₆-, -cicloalquil C₃₋₆-, haloalquil C₁₋₆- y -halo-cicloalquilo C₃₋₆;
- R^{3.4} es HO-alquil C₁₋₆- o R^{3.3}-O-alquil C₁₋₆-;
- R^{3.5} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H₂N-, R^{3.3}-HN-, (R^{3.3})₂N-, R^{3.3}-(O)C-HN- y R^{3.3}-(O)C-(R^{3.3})N-;
- R^{3.6} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en R^{3.3}-(O)S-, R^{3.3}-(O)₂S-, R^{3.3}(HN)S-, R^{3.3}(HN)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)S-, R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)S-, R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-; R^{3.3}(NC-N)S- y R^{3.3}(NC-N)(O)S-;
- R^{3.7} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en HO(O)C-, H₂N(O)C-, R^{3.3}-O-(O)C-, R^{3.3}-NH(O)C- y (R^{3.3})₂N(O)C-;
- R^{3.8} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilenos C₁₋₆ y haloalquilenos C₁₋₆, en el que opcionalmente uno o dos grupos de CH₂ están reemplazados por -HN-, -(R^{3.3})N-, -(R^{3.4})N-, -(R^{3.3}(O)C-)N-, -(R^{3.4}(O)C-)N-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-;
- A es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-; preferiblemente -CH₂-; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.4} o dos sustituyentes con juntos R^{3.8};
- R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquil C₁₋₆-, -cicloalquil C₃₋₆-, -haloalquil C₁₋₆- y halocicloalquilo C₃₋₆; o dos R⁴ son juntos alquilenos C₁₋₆ o haloalquilenos C₁₋₆;
- m es 0, 1 o 2; preferiblemente 0;
- o una sal del mismo.

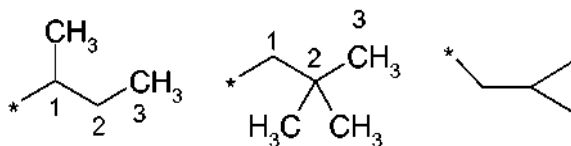
TÉRMINOS Y DEFINICIONES USADOS

- A los términos no definidos específicamente en el presente documento deben darse los significados que se les darían por un experto en la materia a la luz de la divulgación y del contexto. Como se usa en la memoria descriptiva, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones.
- En los grupos, radicales o restos definidos más adelante, el número de átomos de carbono se especifica habitualmente tras el grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- En general, en grupos individuales como HO, H₂N, S(O), S(O)₂, NC (ciano), HOOC, F₃C o similares, el técnico experto puede ver el punto o puntos de unión del radical a la molécula desde las valencias libres del grupo en sí mismo. Para grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquil C₁₋₃-" significa un grupo arilo que está enlazado a un grupo alquil C₁₋₃-, el último de los cuales está enlazado al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.
- En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula. Un asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se define.

Por ejemplo, el término "grupo 3-carboxipropil-" representa el siguiente sustituyente:



en el que el grupo carboxi está unido al tercer átomo de carbono del grupo propilo. Los términos grupo "1-metilpropil-", "2,2-dimetilpropil-" o "ciclopropilmetil-" representan los siguientes grupos:



5 El asterisco puede usarse en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula central como se define.

10 Muchos de los siguientes términos pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o grupo y en cada caso tienen uno de los significados dados anteriormente, independientemente de los otros.

15 El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo indicado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado y de que la sustitución de como resultado un compuesto estable.

20 Las expresiones "prevención", "profilaxis", "tratamiento profiláctico" o "tratamiento preventivo" usadas en el presente documento se deben entender como sinónimos y en el sentido de que el riesgo de desarrollar una afección mencionada anteriormente en el presente documento se reduce, especialmente en un paciente que tiene elevado riesgo de dichas afecciones o una correspondiente reminiscencia, por ejemplo, elevado riesgo de desarrollar trastorno metabólico tal como diabetes u obesidad u otro trastorno mencionado en el presente documento. Por tanto, la expresión "prevención de una enfermedad" tal como se usa en el presente documento, significa la gestión y el cuidado de un individuo en riesgo de desarrollar la enfermedad antes de la aparición clínica de la enfermedad. El propósito de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas o complicaciones y para prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades relacionadas, afecciones o trastornos. El éxito de dicho tratamiento preventivo se refleja de manera estadística en una incidencia reducida de dicha afección en un grupo de pacientes en riesgo de esta afección en comparación con un grupo de pacientes equivalentes sin el tratamiento preventivo.

30 La expresión "tratamiento" o "terapia" significa tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado una o más de estas afecciones de manera manifiesta, aguda o crónica, incluyendo el tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la señal específica o tratamiento causal con el fin de revertir o revertir parcialmente la afección o retrasar la progresión del indicio tan lejos como esto pueda ser posible, dependiendo de la afección y la severidad de la misma. Por tanto, la expresión "tratamiento de una enfermedad" tal como se usa en el presente documento, significa la gestión y el cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, afección o trastorno. El propósito del tratamiento es combatir la enfermedad, afección o trastorno. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, afección o trastorno así como para aliviar los síntomas o complicaciones asociadas con la enfermedad, afección o trastorno.

40 A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o fórmula química dado abarcará tautómeros y todos los isómeros estereo, ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc...) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores donde existan tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

50 Todas las formas isoméricas (especialmente todas las formas estereoisoméricas, por ejemplo todas las formas quirales, enantioméricas, diastereoméricas y racémicas, todas las formas isoméricas tautoméricas y todas las geométricas) de un compuesto de la presente invención se pretenden con esta invención, a menos que el isómero se indique específicamente. Obviamente, se prefiere el isómero que es farmacológicamente más potente y/o más eficaz.

55 Se apreciará que los compuestos de la presente invención contienen al menos un átomo de carbono sustituido asimétricamente, y por tanto pueden aislarse en forma de enantiómeros puros o como una mezcla racémica o no racémica de ambos enantiómeros. Se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención contienen más de un centro estereogénico, es decir más de un átomo de carbono o azufre sustituido asimétricamente, y por lo tanto pueden aislarse en forma de diastereómeros puros o como mezclas diastereoméricas, tanto en formas ópticamente activas como racémicas.

60 La invención contempla todos los estereoisómeros concebibles, particularmente los diastereómeros y enantiómeros mencionados en el presente documento, por ejemplo en forma sustancialmente pura, en una forma enriquecida (por

ejemplo, sustancialmente libre o cualquiera o todas las otras formas de enantiómeros y/o diastereómeros indeseadas y/o en cualquier proporción de mezcla, incluyendo las formas racémicas, así como sales de los mismos.

5 En general, pueden obtenerse estereoisómeros sustancialmente puros de acuerdo con principios sintéticos conocidos para un experto en el campo, por ejemplo mediante separación de mezclas correspondientes, usando materiales de partida estereoquímicamente puros y/o síntesis estereoselectiva. En la técnica se sabe cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis, por ejemplo partiendo de materiales de partida ópticamente activos y/o usando reactivos quirales.

10 Pueden prepararse compuestos o intermedios enantioméricamente puros de esta invención mediante síntesis asimétrica, por ejemplo mediante preparación y separación posterior de compuestos o intermedios diastereoméricos adecuados que pueden separarse por métodos conocidos (por ejemplo, mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o usando reactivos quirales, tales como materiales de partida quirales, catalizadores quirales o auxiliares quirales.

15 Adicionalmente, el experto en la materia sabe cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, tal como mediante separación cromatográfica de las mezclas racémicas correspondientes en fases estacionarias quirales; o mediante resolución de una mezcla racémica usando un agente de resolución adecuado, por ejemplo por medio de formación de sal diastereomérica de compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, resolución posterior de las sales y liberación del compuesto deseado desde la sal; o mediante derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, posterior separación de diastereómeros y retirada del grupo auxiliar quiral; o mediante resolución cinética de un racemato (por ejemplo, mediante resolución enzimática); mediante cristalización enantioselectiva en un conglomerado de cristales enantiomorfos en condiciones adecuadas; o mediante
20 cristalización (fraccionada) en un disolvente adecuado, en presencia de un auxiliar quiral ópticamente activo.

El término halógeno representa generalmente flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce sus efectos después de procesos metabólicos dentro del cuerpo convirtiéndose en una forma utilizable o activa, o (ii) una sustancia que da lugar a un metabolito farmacológicamente activo, aunque no sea en sí mismo activo (es decir un precursor inactivo).

35 Las expresiones "profármaco" o "derivado de profármaco" significan un derivado, vehículo o precursor enlazado covalentemente del compuesto parental o sustancia de fármaco activa que experimenta al menos cierta biotransformación antes de mostrar su efecto o efectos farmacológicos. Tales profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente o convertibles de otro modo y se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o mediante activación por oxidación como en el caso de grupos tioéter. Los profármacos más comunes incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos parentales. El
40 profármaco se formula con los objetivos de estabilidad metabólica deseada, aceptación y observancia del paciente mejoradas, biodisponibilidad mejorada, duración de acción prolongada, selectividad de órgano mejorada, formulación mejorada (por ejemplo, hidrosolubilidad aumentada) y/o efectos secundarios disminuidos (por ejemplo, toxicidad). En general, los profármacos en sí mismos tienen poca o ninguna actividad biológica y son estables en condiciones comunes. Los profármacos pueden prepararse fácilmente a partir de compuestos parentales usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente el Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente pp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 y pp. 172-178 y pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987.

55 La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa un profármaco de un compuesto de la invención que es, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para sus usos pretendidos, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que
60 son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

65 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados, en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u

orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen sales de amoníaco, L-arginina, betaína, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, hidróxido sódico, trietanolamina (2,2',2"-nitrilotris-(etanol)), trometamina, hidróxido de cinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etano-sulfónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-gluconico, ácido D-gluconico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactárico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. (véase también Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libre de estos compuestos con una cantidad suficiente del ácido o base adecuada en agua o un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

También comprenden una parte de la invención sales de otros ácidos distintos a los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales trifluoroacetato).

El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, tanto solo como junto con otro radical representa un radical de hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

La expresión "alquileo C_{1-n}" en la que n es un número entero de 2 a n, tanto solo como junto con otro radical, representa un radical alquilo acíclico, divalente de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo la expresión alquileo C₁₋₄ incluye -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

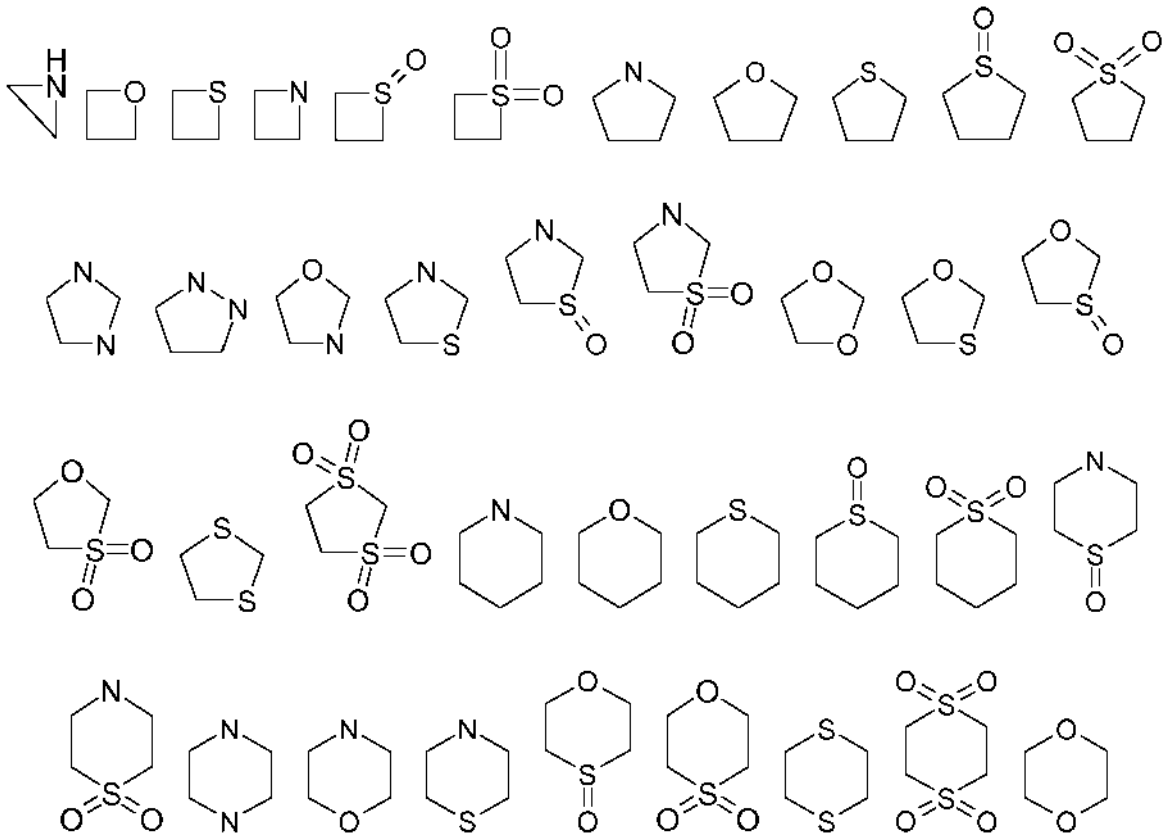
La expresión "cicloalquilo C_{3-n}", en la que n es un número entero de 4 a n, tanto solo como junto con otro radical indica un radical de hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado de 3 a n átomos de C. Por ejemplo la expresión cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

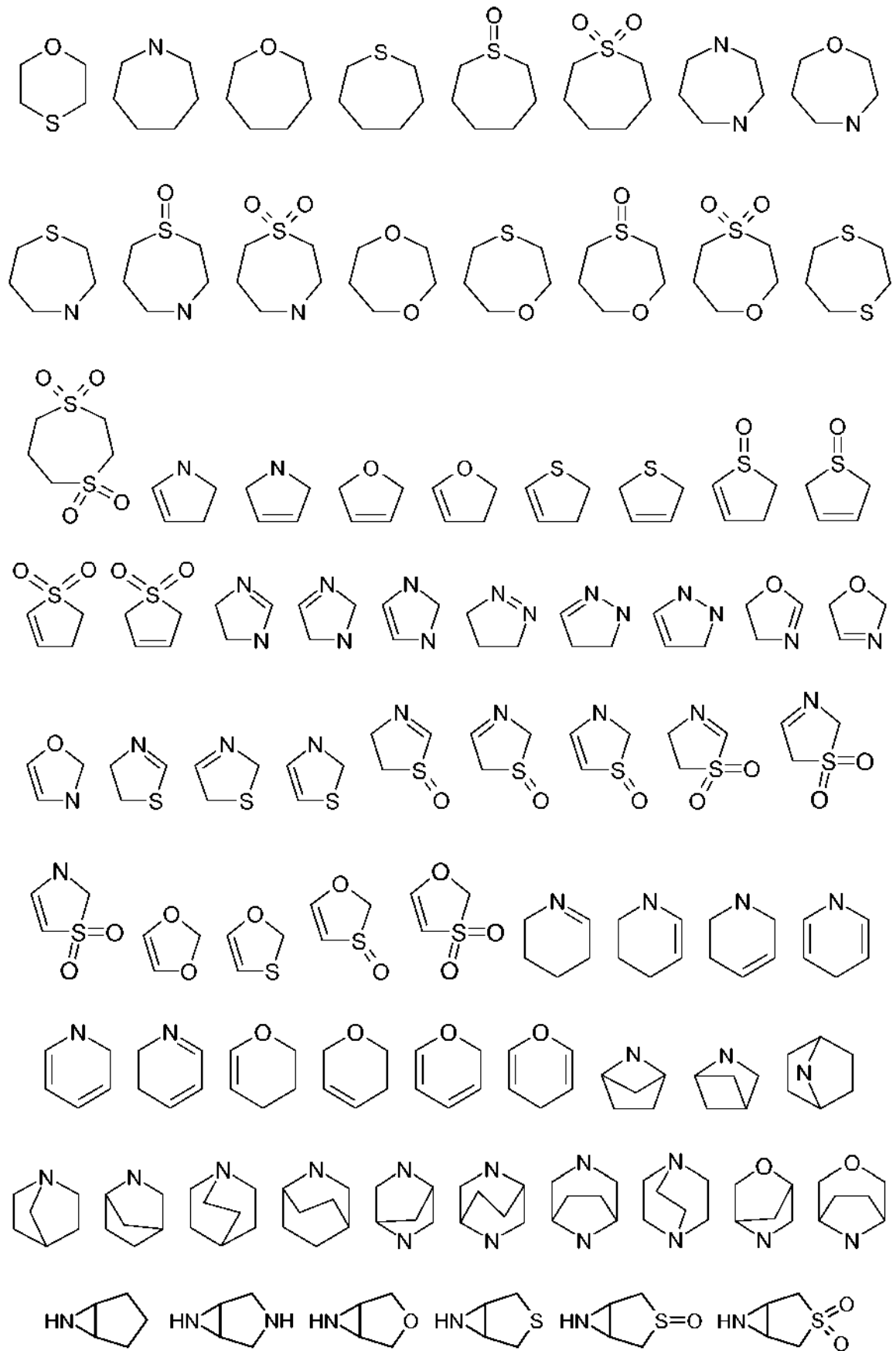
Mediante el término "halo" añadido a un grupo "alquilo", "alquileo" o "cicloalquilo" (saturado o insaturado), se hace referencia a tal grupo alquilo o cicloalquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, se prefiere particularmente flúor. Los ejemplos incluyen: H₂FC-, HF₂C-, F₃C-.

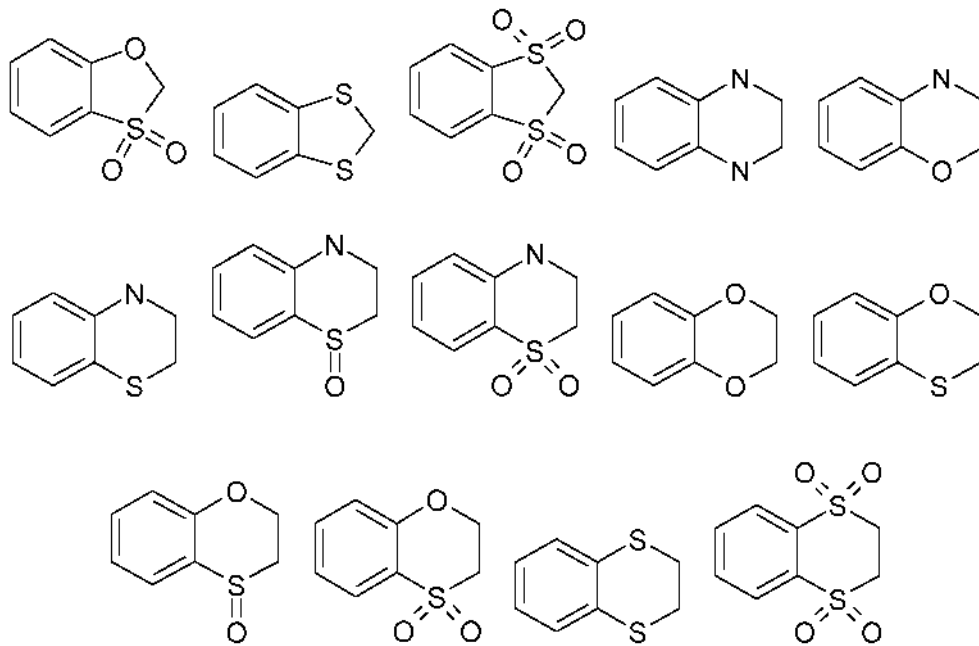
El término "arilo", como se usa en el presente documento, tanto solo como junto con otro radical, representa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar adicionalmente condensado con un segundo grupo carbocíclico de cinco o seis miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. El arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

El término "heterociclilo" significa un sistema de anillo mono o policíclico, saturado o insaturado, incluyendo sistema de anillo aromático, que contiene uno o más elementos seleccionados entre N, O, S, S(O) o S(O)₂, que consiste en de 3 a 14 átomos en el anillo en el que ninguno de los heteroátomos es parte del anillo aromático. El término "heterociclilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles; así, el término "heterociclilo" incluye las

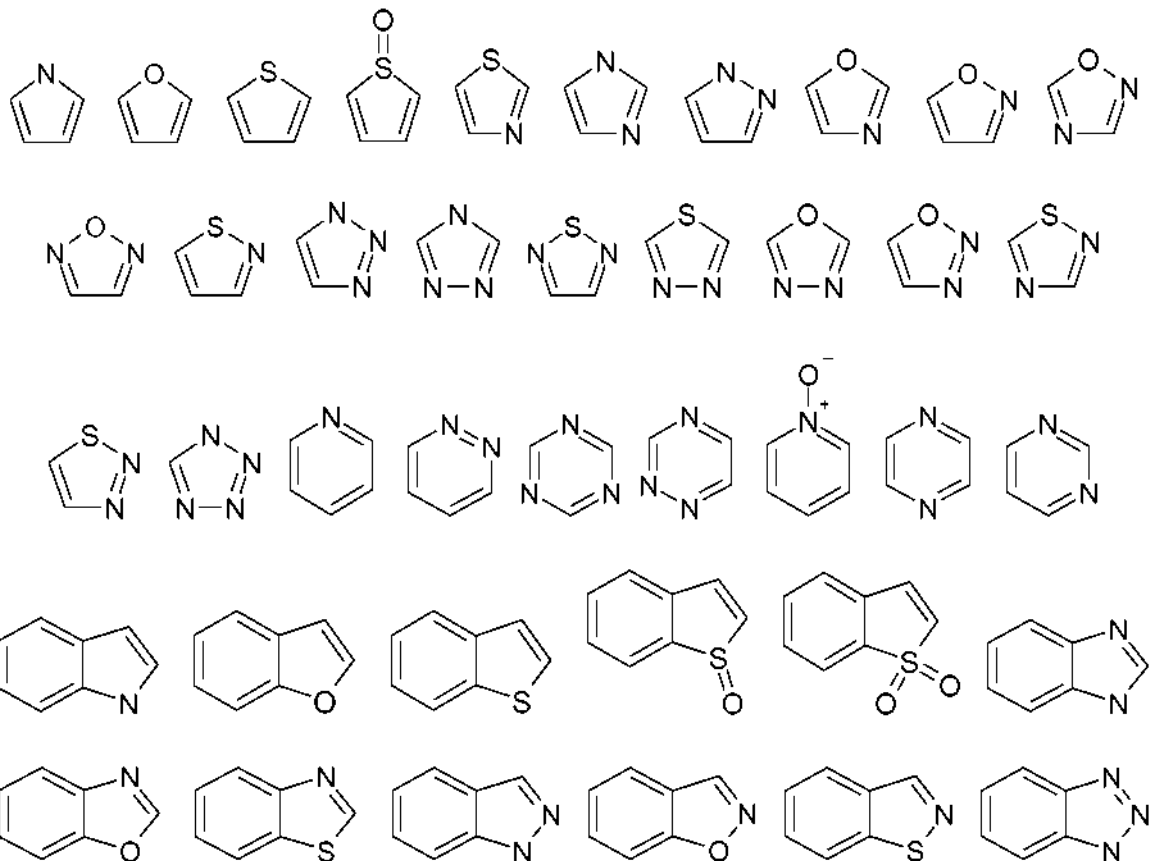
siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales puesto que cada forma puede estar unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo, siempre y cuando se mantengan las valencias adecuadas:



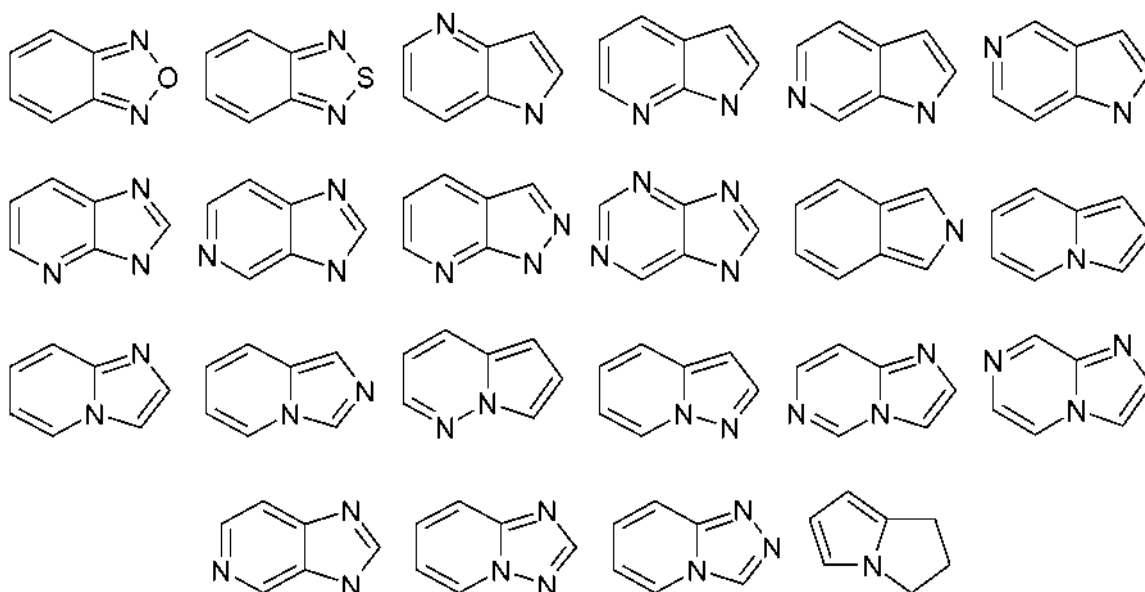




5 El término "heteroarilo" significa un sistema de anillo mono o policíclico que contiene uno o más elementos seleccionados entre N, O, S, S(O) o S(O)₂, que consiste en de 5 a 14 átomos en el anillo, en el que al menos uno de los heteroátomos es parte de un anillo aromático. El término "heteroarilo" pretende incluir todas las formas isoméricas posibles; Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales puesto que cada forma puede estar unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo, siempre y cuando se mantengan las valencias adecuadas:



10



REALIZACIONES PREFERIDAS

5 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.a}$ y $R^{1.a}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, O_2N- , $NC-$, H_2N- , $HO-$, $R^{1.1}$, $R^{1.1}O-$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}S-$, $R^{1.3}(O)S-$ y $R^{1.3}(O)_2S-$.

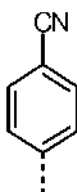
10 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.b}$ y $R^{1.b}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $NC-$, $R^{1.1}$, $R^{1.3}(O)S-$ y $R^{1.3}(O)_2S-$. Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.c}$ y $R^{1.c}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br-, $NC-$, $R^{1.1}$, $R^{1.3}(O)S-$ y $R^{1.3}(O)_2S-$ y

15 $R^{1.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y -halo-cicloalquilo C_{3-6} ;
 $R^{1.2}$ es HO-alquil C_{1-6} - o $R^{1.1}O-$ -alquil C_{1-6} ;-
 $R^{1.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $HO-$, $R^{1.1}$ y $R^{1.2}$;

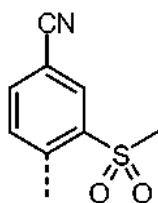
20 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.d}$ y $R^{1.d}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br-, $NC-$, Me, Et, i-Pr, t-Bu, ciclopropilo, $Me(O)S-$, $Me(O)_2S-$, $Et(O)_2S-$, i-Pr $(O)_2S-$, t-Bu $(O)_2S-$ y ciclopropil $(O)_2S-$. Se prefieren particularmente los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.d}$ y $R^{1.d}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br-, $NC-$, Me, $Me(O)S-$, $Me(O)_2S-$ y $Et(O)_2S-$.

25 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.e}$ y $R^{1.e}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en $NC-$, $Me(O)S-$, $Me(O)_2S$ y $Et(O)_2S$.

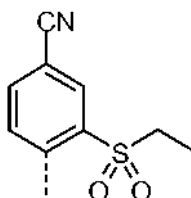
30 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.f}$ y $R^{1.f}$ es



35 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.g}$ y $R^{1.g}$ es

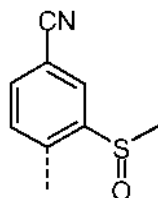


Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.h}$ y $R^{1.h}$ es



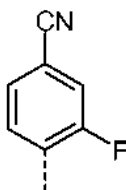
5

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.i}$ y $R^{1.i}$ es



10

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^1 es $R^{1.j}$ y $R^{1.j}$ es



15

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.a}$ y $R^{2.a}$ es fenilo o un heteroarilo de seis miembros; en el que uno o dos elementos están reemplazados por un elemento seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; estando cada anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquil C_{1-4} -, haloalquil C_{1-4} - y -alquil C_{1-4} -O-.

20

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.b}$ y $R^{2.b}$ es fenilo o un heteroarilo de seis miembros; en el que uno o dos elementos están reemplazados por N; estando cada anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C_{1-4} - y haloalquil C_{1-4} -.

25

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.c}$ y $R^{2.c}$ es fenilo o piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C_{1-4} - y haloalquil C_{1-4} -.

30

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.d}$ y $R^{2.d}$ es fenilo o piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de entre F_3C -, F_2HC - y FH_2C -.

Se prefieren particularmente los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.d}$ y $R^{2.d}$ es fenilo o piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de entre F_3C - y F_2HC -.

35

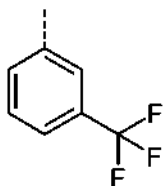
Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.e}$ y $R^{2.e}$ es fenilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en F_3C - y F_2HC -.

40

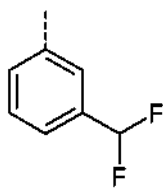
Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.f}$ y $R^{2.f}$ es piridinilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en F_3C - y F_2HC -.

En una realización preferida de la invención, R^2 es uno de los anillos mencionados anteriormente que portan el sustituyente mencionado anteriormente en posición meta con respecto a la conexión de R^2 con el compuesto de fórmula 1.

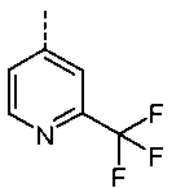
5 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.g}$ y $R^{2.g}$ es



10 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es R^2 y R^{2h} es



Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^2 es $R^{2.i}$ y $R^{2.i}$ es



15 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^3 es $R^{3.a}$ y $R^{3.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en

- $R^{3.1}$ -;
- $R^{3.2}O(O)C$ -;
- $R^{3.2}O(O)C-CH_2$ -;
- $R^{3.2}(O)_2S$ -;
- $(R^{3.2})_2N(O)C$ - y $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2$ -.

20 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^3 es $R^{3.b}$ y $R^{3.b}$ se selecciona entre el grupo que consiste en

- $R^{3.1}$ -;
- $R^{3.2}O(O)C$ -;
- $R^{3.2}O(O)C-CH_2$ -;
- $R^{3.2}(O)_2S$ -;
- $(R^{3.2})_2N(O)C$ - y
- $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2$ -.

35 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^3 se selecciona independientemente de entre $HO(O)C-H_2C$ -, $MeO(O)C-H_2C$ -, $H_2N(O)C-H_2C$ -, $MeHN(O)C-H_2C$ -, $Me_2N(O)C-H_2C$ -, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, $MeHN(O)C$ -, $EtHN(O)C$ -, $HO(CH_2)_2HN(O)C$ -, $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C$ -, $HO(CH_2)_3HN(O)C$ -, $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C$ -, $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C$ -, $Et(O)_2S$ - y $Me(O)_2S$ -.

40 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^3 se selecciona independientemente de entre $HO(O)C-H_2C$ -, $MeO(O)C-H_2C$ -, $H_2N(O)C-H_2C$ -, $MeHN(O)C-H_2C$ -, $Me_2N(O)C-H_2C$ -, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidil-(O)C-H₂C- y pirrolidinil-(O)C-H₂C-.

45 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^3 se selecciona independientemente de entre $MeHN(O)C$ -, $EtHN(O)C$ -, $HO(CH_2)_2HN(O)C$ -, $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C$ -, $HO(CH_2)_3HN(O)C$ -, $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C$ - y $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C$ -.

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R³ se selecciona de entre los ejemplos (N.º de R) 1 a 59 de la Tabla 1 R³ - Realizaciones de la invención para R³, R^{3.2}, R^{3.3}, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6}, R^{3.7}, R^{3.8} (si está presente):

TABLA 1 R³ - Realizaciones de la invención

N.º de R	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
1.	R ^{3.1.a}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
2.	R ^{3.1.b}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
3.	R ^{3.1.c}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
4.	R ^{3.1.d}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
5.	H							
6.	Me							
7.	-CH ₂ -CN							
8.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
9.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
10.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.c}						
11.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
12.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.h}						
13.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ ;	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
14.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ ;	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
15.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ ;	R ^{3.2.c}						
16.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ ;	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
17.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ ;	R ^{3.2.h}						
18.	R ^{3.2} (O) ₂ S;	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
19.	R ^{3.2} (O) ₂ S;	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
20.	R ^{3.2} (O) ₂ S;	R ^{3.2.c}						
21.	R ^{3.2} (O) ₂ S;	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
22.	R ^{3.2} (O) ₂ S;	Me;						
23.	R ^{3.2} (O) ₂ S;	R ^{3.2.h}						
24.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
25.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
26.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.c}						
27.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
28.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.h}						
29.	R ^{3.2} HN(O)C-	H						
30.	R ^{3.2} HN(O)C-	Me						
31.	R ^{3.2} HN(O)C-	Et						
32.	R ^{3.2} HN(O)C-	ciclo-Pr						
33.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CH ₂) ₂ -						
34.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CMe ₂)CH ₂ -						
35.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CH ₂) ₃ -						
36.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
37.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
38.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.c}						
39.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
40.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.h}						
41.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
42.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
43.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.e}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
44.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.i}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
45.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.g}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
46.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
47.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
48.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.c}						
49.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
50.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.e}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
51.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.i}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
52.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.g}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.a}
53.	Me(O) ₂ S-							
54.	MeHN(O)C-							
55.	EtHN(O)C-							
56.	ciclo-PrHN(O)C-							
57.	HO(CH ₂) ₂ HN(O)C-							

N.º de R	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
58.	HO(CMe ₂)(CH ₂)- HN(O)C-							
59.	HO(CH ₂) ₃ HN(O)C-							

- 5 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.1} es R^{3.1.a} y R^{3.1.a} es H, R^{3.3}, R^{3.4}, alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{3.1.1}-; y R^{3.1.1} se selecciona de entre HO-, halógeno, NC-, R^{3.3}O-, R^{3.5}, R^{3.6} y R^{3.7}.
- 10 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.1} es R^{3.1.b} y R^{3.1.b} se selecciona de entre H, R^{3.3}, R^{3.4}, alquil C₁₋₆-cicloalquil C₃₋₆- y cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆-.
- 15 R^{3.1.1} representa un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; cada uno de los anillos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre HO-, O=, halógeno, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} y R^{3.7} o dos sustituyentes son juntos R^{3.8}.
- 20 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.1} es R^{3.1.c} y R^{3.1.c} se selecciona de entre H, R^{3.4} y alquil C₁₋₆-, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{3.1.1}-; y R^{3.1.1} es un anillo seleccionado independientemente de entre fenilo y un anillo heterocíclico de cuatro miembros que contiene un elemento seleccionado independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; o
- 25 R^{3.1.1} es un anillo seleccionado independientemente de entre fenilo y un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; cada uno de los anillos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre HO-, O=, halógeno, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} y R^{3.7}.
- 30 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.a} y R^{3.2.a} es R^{3.1.a}.
- 35 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.b} y R^{3.2.b} es R^{3.1.b}.
- 40 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.c} y R^{3.2.c} es fenilo.
- 45 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.d} y R^{3.2.d} es un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre HO-, O=, NC-, halógeno, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6} y R^{3.7} o dos sustituyentes son juntos R^{3.8}.
- 50 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.e} y dos R^{3.2.e} son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico de tres, cuatro, cinco o seis miembros o bicíclico de seis, siete, ocho, nueve o diez miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de entre HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7} y R^{3.6} o dos sustituyentes son juntos R^{3.8}.
- 55 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.f} y dos R^{3.2.f} son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo de tres, cuatro, cinco o seis miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7} y R^{3.6} o dos sustituyentes son juntos R^{3.8}.
- 60 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.g} y dos R^{3.2.g} son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de seis, siete, ocho, nueve o diez miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente del grupo que consiste en HO-, F, O=, NC-, R^{3.3}, R^{3.3}O-, R^{3.3}-(O)C-, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.7} y R^{3.6} o dos sustituyentes son juntos R^{3.8}.
- Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^{3.2} es R^{3.2.h} y R^{3.2.h} se selecciona entre el grupo que consiste en H, Me, Et, N-Pr, i-Pr y ciclopropilo.

- Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.3}$ es $R^{3.3.a}$ y $R^{3.3.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en Me, Et, N-Pr, i-Pr, n-Bu, t-Bu, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, F_3C- , F_2HC- , F_3C-CH_2- , F_2HC-CH_2- y FH_2C-CH_2- .
- 5 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.4}$ es $R^{3.4.a}$ y $R^{3.4.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $HO-CH_2-$, $HO-CH_2-CH_2-$, $HO-CH_2-CH_2-CH_2-$, $R^{3.3.a}O-CH_2-$, $R^{3.3.a}O-CH_2-CH_2-$ y $R^{3.3.a}O-CH_2-CH_2-CH_2-$.
- Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.4}$ es $R^{3.4.b}$ y $R^{3.4.b}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $HO-CH_2-$, $HO-CH_2-CH_2-$, $HO-CH_2-CH_2-CH_2-$, $MeO-CH_2-$, $MeO-CH_2-CH_2-$, $MeO-CH_2-CH_2-CH_2-$, $EtO-CH_2-EtO-CH_2-CH_2-$ y $EtO-CH_2-CH_2-CH_2-$.
- 10 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.5}$ es $R^{3.5.a}$ y $R^{3.5.a}$ se selecciona del grupo que consiste en H_2N- , $R^{3.3.a}HN-$, $(R^{3.3.a})_2N-$, $R^{3.3.a}(O)C-HN-$ y $R^{3.3.a}(O)C-(R^{3.3.a})N-$.
- 15 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.5}$ es $R^{3.5.b}$ y $R^{3.5.b}$ se selecciona entre el grupo que consiste en H_2N- , $MeHN-$, $(Me)_2N-$, $EtHN-$, $(Et)_2N-$, $i-PrHN-$, $(i-Pr)(Me)N-$, $t-BuHN-$, $(t-Bu)(Me)N-$, $Me(O)C-HN-$, $Et(O)C-HN-$, $N-Pr(O)C-HN-$, $i-Pr(O)C-HN-$ y $t-Bu(O)C-HN-$.
- Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.6}$ es $R^{3.6.a}$ y $R^{3.6.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $R^{3.3.a}(O)S-$, $R^{3.3.a}(O)_2S-$, $R^{3.3.a}(HN)S-$, $R^{3.3.a}(HN)(O)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.3.a}N)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.3.a}N)(O)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.4.a}N)S-$, $R^{3.3.a}(R^{3.4.a}N)(O)S-$, $R^{3.3.a}(NC-N)S-$ y $R^{3.3.a}(NC-N)(O)S-$.
- 20 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.6}$ es $R^{3.6.b}$ y $R^{3.6.b}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $Me(O)S-$, $Et(O)S-$, $i-Pr(O)S-$, $Me(O)_2S-$, $Et(O)_2S-$, $i-Pr(O)_2S-$, $Me(HN)S-$, $Et(HN)S-$, $i-Pr(HN)S-$, $Me(HN)(O)S-$, $Et(HN)(O)S-$, $i-Pr(HN)(O)S-$, $Me(MeN)S-$, $Et(MeN)S-$, $i-Pr(MeN)S-$, $Me(MeN)(O)S-$, $Et(MeN)(O)S-$, $i-Pr(MeN)(O)S-$, $Me(HOCH_2CH_2N)S-$, $Et(HOCH_2CH_2N)S-$, $i-Pr(HOCH_2CH_2N)S-$, $Me(HOCH_2CH_2N)(O)S-$, $Et(HOCH_2CH_2N)(O)S-$, $i-Pr(HOCH_2CH_2N)(O)S-$, $Me(MeOCH_2CH_2N)S-$, $Et(MeOCH_2CH_2N)S-$, $i-Pr(MeOCH_2CH_2N)S-$, $Me(MeOCH_2CH_2N)(O)S-$, $Et(MeOCH_2CH_2N)(O)S-$ e $i-Pr(MeOCH_2CH_2N)(O)S-$.
- 25 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.7}$ es $R^{3.7.a}$ y $R^{3.7.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $HO(O)C-$, $H_2N(O)C-$, $R^{3.3.a}O(O)C-$, $R^{3.3.a}NH(O)C-$ y $(R^{3.3.a})_2N(O)C-$.
- 30 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.7}$ es $R^{3.7.b}$ y $R^{3.7.b}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $HO(O)C-$, $H_2N(O)C-$, $MeO(O)C-$, $EtO(O)C-$, $i-PrO(O)C-$, $t-BuO(O)C-$, $MeNH(O)C-$, $EtNH(O)C-$, $i-PrNH(O)C-$, $t-BuNH(O)C-$, $(Me)_2N(O)C-$, $(Et)_2N(O)C-$, $(i-Pr)(Me)N(O)C-$, $(t-Bu)(Me)N(O)C-$, $Et(Me)N(O)C-$, $i-Pr(Me)N(O)C-$ y $t-Bu(Me)N(O)C-$.
- 35 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^3 es $R^{3.8.a}$ y $R^{3.8.a}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, en los que opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están independientemente reemplazados por un grupo seleccionado de entre $-HN-$, $-MeN-$, $-EtN-$, $-(Me(O)C-)N-$, $-(Et(O)C-)N-$, $-(Me(O)O)C-)N-$, $-(Et(O)O)C-)N-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$.
- 40 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que $R^{3.8}$ es $R^{3.8.a}$ y $R^{3.8.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, en los que opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están independientemente reemplazados por un grupo seleccionado de entre $-HN-$, $-MeN-$, $-EtN-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$.
- 45 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que A es A^a y A^a es $-CH_2-$, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$ y $R^{3.4}$ o dos sustituyentes son juntos $-CH_2CH_2-$.
- 50 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que A es A^b y A^b es $-CH_2-$, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Me, Et, i-Pr, MeO, EtO, $HOCH_2O-$ y $MeOCH_2-$.
- 55 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que A es A^c y A^c es $-CH_2-$ o $-CHMe-$.
- Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que A es A^d y A^d es $-CH_2-$.
- 60 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^4 es $R^{4.a}$ y $R^{4.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y halocicloalquilo C_{3-6} .
- 65 Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^4 es $R^{4.b}$ y $R^{4.b}$ es F, Me.

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^4 es $R^{4.c}$ y $R^{4.c}$ es alquil C_{1-6} . Se prefieren particularmente los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que R^4 es $R^{4.c}$ y $R^{4.c}$ es Me.

Se prefieren los compuestos anteriores de fórmula 1, en los que m es 0.

Se prefiere un compuesto de fórmula 1, en el que

R^1 es $R^{1.b}$ y $R^{1.b}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, NC-, $R^{1.1}$, $R^{1.3}(O)S$ - y $R^{1.3}(O)_2S$ -;

R^2 es $R^{2.b}$ y $R^{2.b}$ es fenilo o un heteroarilo de seis miembros; en el que uno o dos elementos están reemplazados por N; estando cada anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C_{1-4} - y haloalquil C_{1-4} -;

R^3 es un residuo seleccionado independientemente del grupo que consiste en

- $R^{3.1}$;
- $R^{3.2}O(O)C$ - o $R^{3.2}O(O)C-CH_2$ -;
- $R^{3.2}(O)_2S$ -;
- $(R^{3.2})_2N(O)C$ - y
- $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2$ -.

$R^{3.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, -alquil C_{1-6} -cicloalquil C_{3-6} - y -cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{3.1.1}$ -;

$R^{3.1.1}$ se selecciona entre el grupo que consiste en HO-, halógeno, NC-, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o

$R^{3.1.1}$ representa un anillo seleccionado independientemente de entre fenilo y un anillo heterocíclico de cuatro miembros que contiene un elemento seleccionado independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂;

o

$R^{3.1.1}$ representa un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂;

cada uno de los anillos como se ha definido para $R^{3.1.1}$ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre HO-, O=, halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.3}(O)C$ -, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;

$R^{3.2}$ se selecciona independientemente entre $R^{3.1}$, fenilo o un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre HO-, O=, NC-, halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.3}(O)C$ -, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$; o dos $R^{3.2}$ son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros o bicíclico de ocho, nueve o diez miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de entre HO-, F, O=, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.3}(O)C$ -, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.7}$ y $R^{3.6}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$; $R^{3.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y halocicloalquilo C_{3-6} ;

$R^{3.4}$ es HO-alquil C_{1-6} - o $R^{3.3}O$ -alquil C_{1-6} ;

$R^{3.5}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H_2N -, $R^{3.3}HN$ -, $(R^{3.3})_2N$ - y $R^{3.3}(O)C$ -HN-;

$R^{3.6}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $R^{3.3}(O)S$ -, $R^{3.3}(O)_2S$ -, $R^{3.3}(HN)S$ -, $R^{3.3}(HN)(O)S$ - $R^{3.3}(R^{3.3}N)S$ -, $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S$ -, $R^{3.3}(R^{3.4}N)S$ - y $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S$ -;

$R^{3.7}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en HO(O)C-, $H_2N(O)C$ -, $R^{3.3}O(O)C$ -, $R^{3.3}NH(O)C$ - y $(R^{3.3})_2N(O)C$ -;

$R^{3.8}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alqueno C_{1-6} o haloalqueno C_{1-6} , en el que opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están reemplazados por un grupo seleccionado de entre -HN-, $-(R^{3.3})N$ -, $-(R^{3.4})N$ -, $-(R^{3.3}(O)C)N$ -, $-(R^{3.4}(O)C)N$ -, -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-;

R^4 se selecciona independientemente de entre halógeno y alquil C_{1-6} .

m es 0, 1 o 2; preferiblemente 0;

o una sal del mismo.

Se prefiere un compuesto de fórmula 1, en el que

R^1 es $R^{1.d}$ y $R^{1.d}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br-, NC-, Me, Me(O)₂S-, Et(O)₂S- y Me(O)S-.

R^2 es $R^{2.c}$ y $R^{2.c}$ es fenilo o piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C_{1-4} - y haloalquil C_{1-4} -;

R^3 se selecciona de los ejemplos (N.º de R) 1 a 59 de la Tabla 1 R^3 - Realizaciones de la invención; o

5 R^3 se selecciona independientemente de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C- y HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-;

R^4 es alquilo C_{1-6} ; m es 0, 1 o 2;

o una sal del mismo.

10

Se prefiere un compuesto de fórmula 1, en el que

15 R^1 es $R^{1.e}$ y $R^{1.e}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente de entre NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S y Et(O)₂S;

15

R^2 es $R^{2.d}$ y $R^{2.d}$ es fenilo o piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en F₃C- y F₂HC-;

20 R^3 se selecciona de entre los ejemplos (N.º de R) 1 a 59 de la Tabla 1 R^3 - Realizaciones de la invención; o

20

25 R^3 se selecciona independientemente de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-, Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- y Me(O)₂S-.

25

m es 0;

o una sal del mismo.

30

Se prefiere un compuesto de fórmula 1, en el que

35 R^1 es $R^{1.e}$ y $R^{1.e}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente de entre NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S y Et(O)₂S;

35

R^2 es $R^{2.d}$ y $R^{2.d}$ es fenilo o piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de entre F₃C- y F₂HC-;

40 R^3 es uno de los ejemplos (N.º de R) 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 16, 17, 21, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 43, 48 seleccionados de entre los ejemplos de la Tabla 1 R^3 -Realizaciones de la invención; o

40

45 R^3 se selecciona independientemente de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-, Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- y Me(O)₂S-.

45

m es 0;

o una sal del mismo.

50

Se prefiere un compuesto de fórmula 1, en el que

55 R^1 es $R^{1.e}$ y $R^{1.e}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente de entre NC-, Me(O)S-, Me(O)₂S y Et(O)₂S;

55

R^2 es $R^{2.d}$ y $R^{2.d}$ es fenilo o piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en F₃C- o F₂HC-;

60 R^3 es uno de los ejemplos (N.º de R) 2, 5, 6, 11, 16, 17, 21, 22, 23, 27, 33, 37, 43, 48 seleccionados de entre los ejemplos de la Tabla 1 R^3 - Realizaciones de la invención; o

60

65 R^3 se selecciona independientemente de entre HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-, Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- y Me(O)₂S-.

65

m es 0;

o una sal del mismo.

Se prefiere un compuesto de fórmula 1, en el que R^3 es un residuo seleccionado independientemente del grupo que consiste en

- $R^{3.1}$;
- $R^{3.2}O(O)C-$ o $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$;
- $R^{3.2}(O)_2S-$ y
- $(R^{3.2})_2N(O)C-$ o $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$;

$R^{3.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, alquil C_{1-6} -cicloalquil C_{3-6} -, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{3.1.1}$;

$R^{3.1.1}$ se selecciona entre el grupo que consiste en HO-, halógeno, NC-, $R^{3.3}O-$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o $R^{3.1.1}$ representa un anillo seleccionado independientemente de entre fenilo y un anillo heterocíclico de cuatro miembros que contiene un elemento seleccionado independientemente de N, O, S, S(O) y S(O)₂;

$R^{3.1.1}$ representa un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; cada uno de los anillos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre HO-, O=, halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;

$R^{3.2}$ se selecciona independientemente entre $R^{3.1}$, fenilo o un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre HO-, O=, NC-, halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;

o dos $R^{3.2}$ son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros o bicíclico de ocho, nueve o diez miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de HO-, F, O=, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.7}$ y $R^{3.6}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;

$R^{3.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y -halo-cicloalquilo C_{3-6} ;

$R^{3.4}$ es HO-alquil C_{1-6} - o $R^{3.3}O-$ alquil C_{1-6} ;

$R^{3.5}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H₂N-, $R^{3.3}HN-$, $(R^{3.3})_2N-$ y $R^{3.3}(O)C-HN-$;

$R^{3.6}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $R^{3.3}(O)S-$, $R^{3.3}(O)_2S-$, $R^{3.3}(HN)S-$, $R^{3.3}(HN)(O)S-R^{3.3}(R^{3.3}N)S-$, $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-$, $R^{3.3}(R^{3.4}N)S-$ y $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-$;

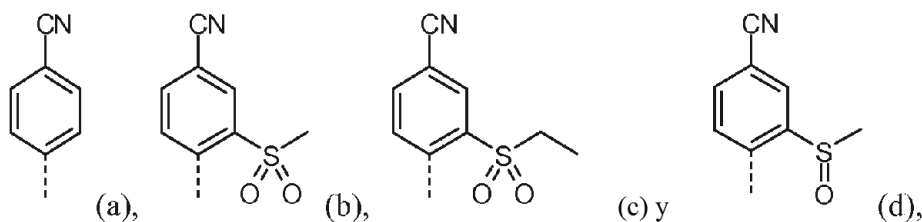
$R^{3.7}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en HO(O)C-, H₂N(O)C-, $R^{3.3}O(O)C-$, $R^{3.3}NH(O)C-$ y $(R^{3.3})_2N(O)C-$;

$R^{3.8}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilenos C_{1-6} o haloalquilenos C_{1-6} , en el que opcionalmente uno o dos grupos CH₂ están reemplazados por -HN-, $-(R^{3.3})N-$, $-(R^{3.4})N-$, $-(R^{3.3}(O)C)N-$, $-(R^{3.4}(O)C)N-$, -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂;

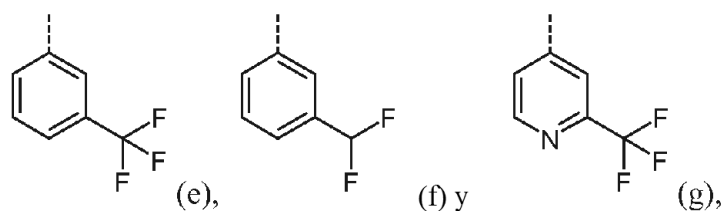
o una de sus sales.

Se prefiere un compuesto de fórmula 1, en el que

R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en las fórmulas (a) a (d)



R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en fenil-CF₃, fenil-CHF₂- y piridinil-CF₃-, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en las fórmulas (e) a (g)



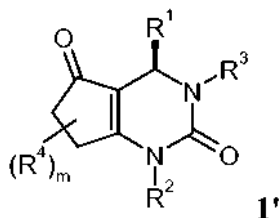
5

y

R³ es hidrógeno o se selecciona independientemente del grupo que consiste en Me, NC-CH₂-, Me(O)₂S-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, ciclo-PrHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C- y HO(CH₂)₃HN(O)C-.

10

Se prefiere de todas las realizaciones mencionadas anteriormente de la invención, un compuesto de fórmula 1, en el que la configuración de fórmula 1 esté de acuerdo con la fórmula 1'



15

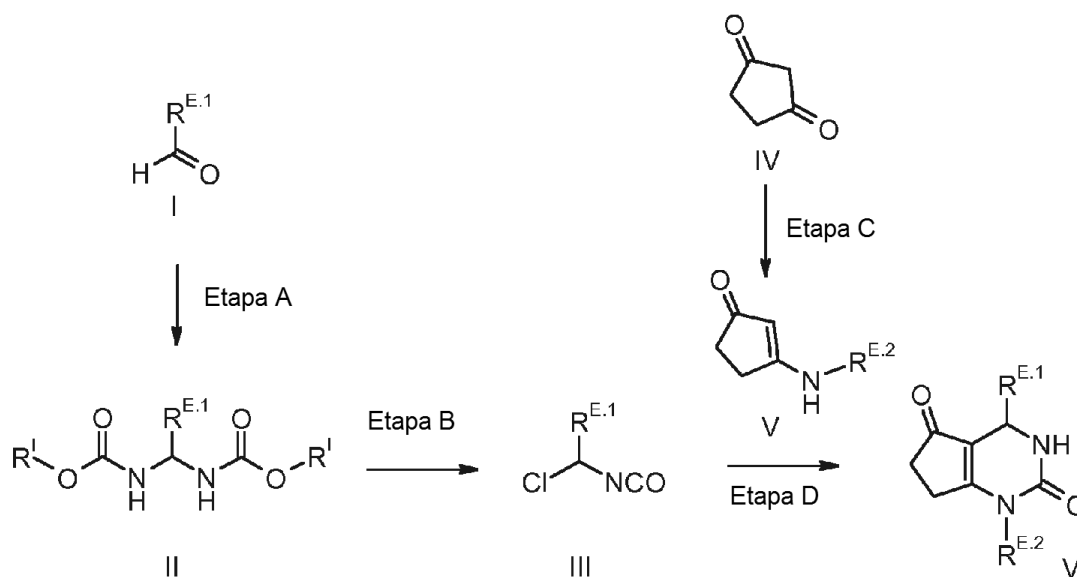
o una de sus sales.

PREPARACIÓN

20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus intermedios pueden obtenerse usando métodos de síntesis que son conocidos para el experto en la materia y se describen en la bibliografía de síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen de una manera análoga a los métodos de preparación explicados más completamente más adelante en el presente documento, en particular como se describe en la sección experimental. En algunos casos, puede variarse el orden de realización de las etapas de reacción. También pueden usarse
25 variantes de los métodos de reacción que son conocidas para el experto en la materia pero no se describen aquí en detalle. Los procesos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención serán evidentes para un experto en la materia estudiando los siguientes esquemas. Los materiales de partida están disponibles en el mercado pueden prepararse por métodos que se describen en la bibliografía o en el presente documento, o pueden prepararse de una manera análoga o similar. Cualquiera de los grupos funcionales en los materiales de partida o
30 intermedios puede protegerse usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores pueden escindirse de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción usando métodos familiares para el experto en la materia.

35 Los compuestos de la invención VI son accesibles usando la ruta sintética ilustrada en el Esquema 1; R¹, R^{E.1}, R^{E.2} tienen los significados definidos anteriormente o más adelante en el presente documento.

ESQUEMA 1



Los Intermedios II (Etapa A, intermedio I \rightarrow intermedio II) pueden prepararse como se describe en Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378) o en el documento PL2004/369318, calentando un aldehído alifático o aromático I con un carbamato, por ejemplo carbamato de metilo, carbamato de etilo (uretano) o carbamato de bencilo, en presencia de un ácido fuerte de Brønsted o de Lewis, por ejemplo ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno, ácido p-toluenosulfónico, Amberlyst 15, ácido tetrafluorobórico, ácido trifluoroacético o trifluoruro de boro, tanto sin disolvente como en forma de una fusión o en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, acetonitrilo, éter dietílico, cloroformo, anhídrido acético o mezclas de los mismos. La reacción tiene lugar en 1 a 24 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre temperatura ambiente y 160 °C, o el punto de ebullición del disolvente, respectivamente. Preferiblemente, la reacción se realiza con carbamato de etilo fundido como reactivo y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado a temperatura de 140-160 °C sin ningún disolvente adicional.

La cloración (Etapa B, intermedio II \rightarrow intermedio III) puede realizarse como se describe en Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378) y Sinitza et al. (J. Org. Chem. USSR 1978, 14, 1107) calentando el intermedio II junto con un agente de cloración, por ejemplo pentacloruro de fósforo, cloruro de fosforilo o cloruro de sulfurilo, en un disolvente orgánico, por ejemplo benceno o tolueno. La reacción tiene lugar en 1 a 24 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 50 °C y 150 °C.

Como alternativa, los intermedios III pueden prepararse como se describe en Jochims et al. (Chem. Ber. 1982, 115, 860-870) mediante α -halogenación de isocianatos alifáticos, por ejemplo isocianato de bencilo, usando por ejemplo un agente de bromación, por ejemplo *N*-bromosuccinimida. Los isocianatos pueden sintetizarse como se describe en el documento US6207665 y en Charalambides et al. (Synth. Commun. 2007, 37, 1037-1044), haciendo reaccionar un precursor de amina con fosgeno.

Los intermedios V (Etapa C, intermedio IV \rightarrow intermedios V) pueden prepararse como se describe en Chen et al. (Synth. Commun. 2010, 40, 2506-2510) y Tietcheu et al. (J. Heterocyclic Chem. 2002, 39, 965-973) haciendo reaccionar ciclopentano-1,3-diona (IV) y una amina alifática o aromática en presencia de un catalizador, por ejemplo triflato de iterbio [Yb(OTf)₃] o un ácido, por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido p-toluenosulfónico, opcionalmente en un disolvente, por ejemplo agua, ácido acético, acetonitrilo, benceno, tolueno. La reacción tiene lugar en 1-24 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre temperatura ambiente y 120 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

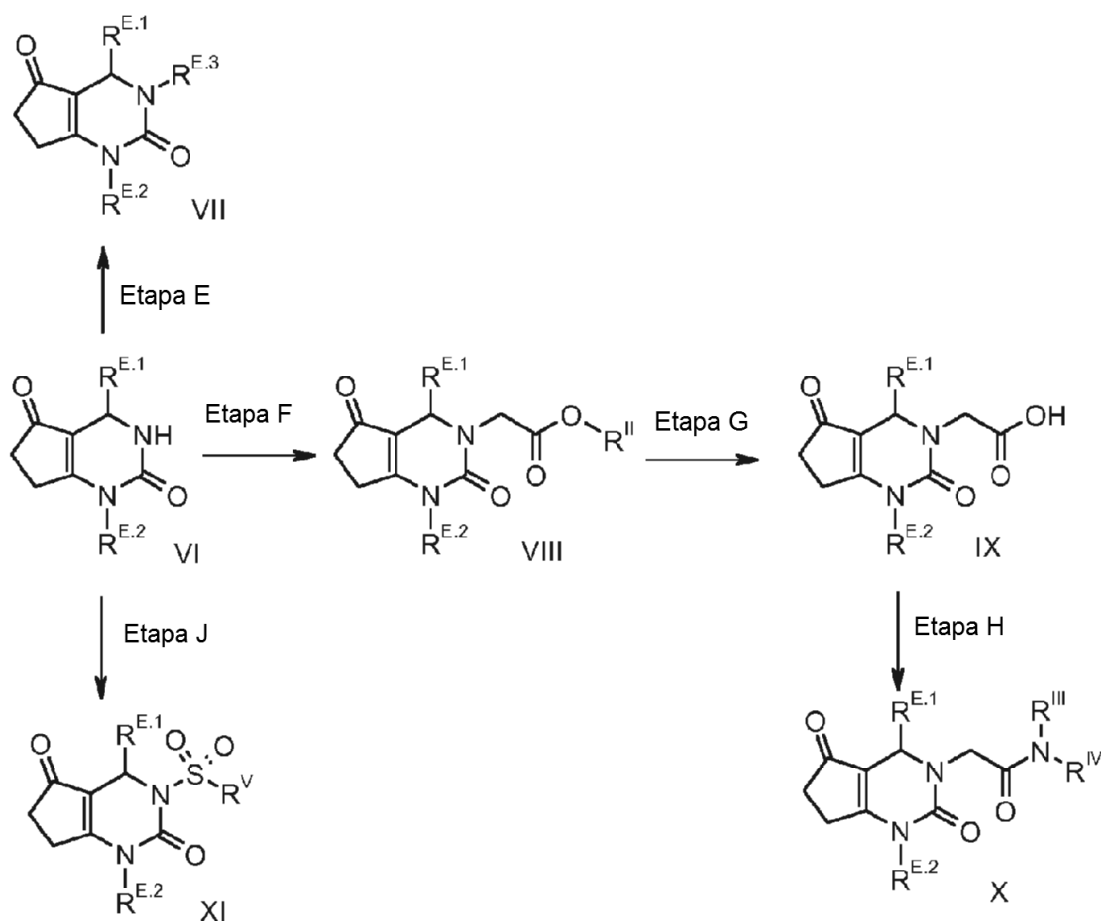
Como alternativa, los intermedios V pueden prepararse como se describe en Scott et al. (J. Med. Chem. 1993, 36, 1947-1955) mediante condensación directa del compuesto de 1,3-dicarbonilo con una amina a reflujo, en un disolvente adecuado, por ejemplo benceno o tolueno con retirada azeotrópica de agua. Como alternativa, los intermedios V pueden prepararse como se describe en Mariano et al. (J. Org. Chem. 1984, 49, 220-228) haciendo reaccionar una amina con 3-cloro-2-ciclopenten-1-ona, que puede prepararse a partir de ciclopentano-1,3-diona.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención (Etapa D, intermedios III \rightarrow compuestos de la invención VI) pueden prepararse como se describe en Vovk et al. (Synlett 2006, 3, 375-378), Vovk et al. (Russ. J. Org. Chem. 2010, 46, 709-715) y Kushnir et al. (Russ. J. Org. Chem. 2011, 47, 1727-1732) haciendo reaccionar los intermedios III

con los intermedios V en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, cloroformo, benceno o tolueno. La reacción tiene lugar en 1-24 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 100 °C.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención VII, VIII, IX, X y XI son accesibles mediante las rutas sintéticas representadas en el esquema 2; R^I, R^{II}, R^{IV}, R^V, R^{E.1}, R^{E.2}, R^{E.3} tienen los significados definidos anteriormente o más adelante en el presente documento.

ESQUEMA 2



- 10 Los compuestos de la invención VII (Etapa E, compuestos de la invención VI → compuestos de la invención VII, R^{E.3} = alquilo o alquilo sustituido) pueden prepararse como se describe en el documento WO04024700, haciendo reaccionar compuestos de la invención VI con un agente de alquilación, por ejemplo un sulfato de dialquilo, por ejemplo sulfato de dimetilo, un haluro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo o un sulfonilato de alquilo, por ejemplo tosilato de bencilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidruro sódico, hidróxido sódico, carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de litio, un reactivo de organolitio, por ejemplo terc-butillitio o un reactivo de Grignard, por ejemplo cloruro de isopropilmagnesio, en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, diclorometano o tolueno. La reacción tiene lugar en 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 100 °C.
- 15
- 20 Los compuestos de la invención VIII (Etapa F, compuestos de la invención VI → compuestos de la invención VIII) pueden prepararse de una manera análoga a compuestos de la invención VII (Etapa E, compuestos de la invención VI → compuestos de la invención VII), usando un haloacetato de alquilo adecuado como agente de alquilación, por ejemplo bromoacetato de metilo.
- 25 Los compuestos de la invención IX (Etapa G, compuestos de la invención VIII → compuestos de la invención IX) pueden prepararse como se describe en el documento WO04024700, haciendo reaccionar compuestos de la invención VIII con agua en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato potásico, metóxido sódico o etóxido sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo agua, metanol, etanol, propanol, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-

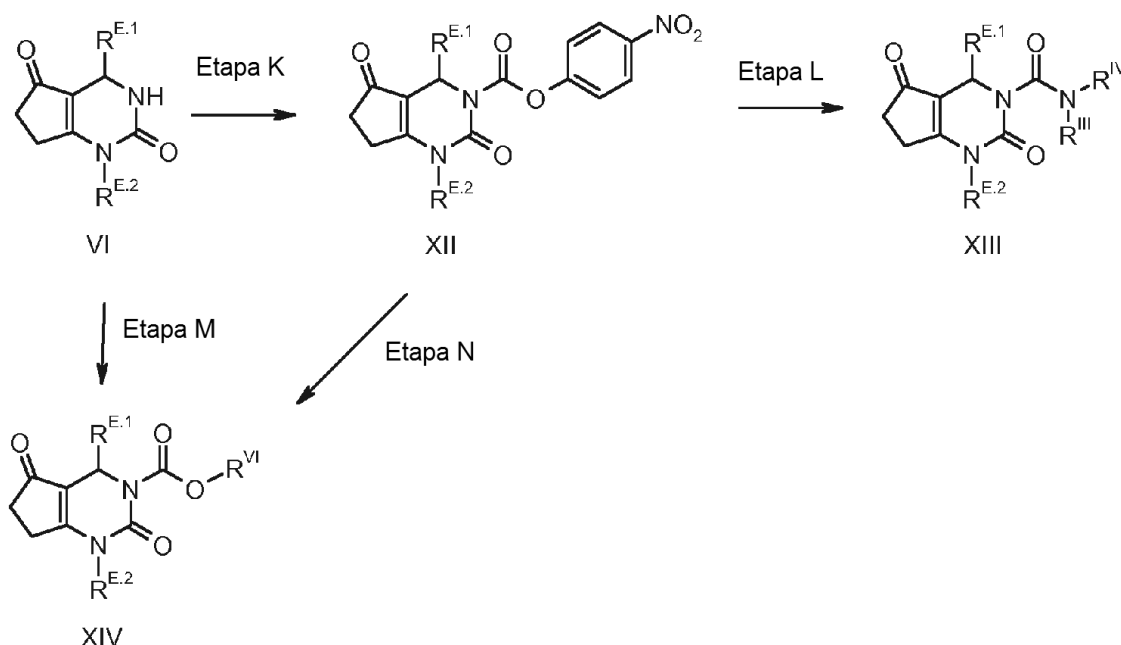
dioxano, acetonitrilo o mezclas de los mismos. La reacción tiene lugar en 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 100 °C.

5 El acoplamiento de amida (Etapa H, compuestos de la invención IX → compuestos de la invención X) pueden conseguirse haciendo reaccionar el intermedio de ácido carboxílico IX con la aminas $R^{III}NH_2$ o $R^{III}R^{IV}NH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida, por ejemplo tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (TBTU) o hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina en un disolvente orgánico, por ejemplo *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o mezclas de los mismos. La reacción tiene lugar en 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 50 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

15 Los compuestos de la invención XI (Etapa J, compuestos de la invención VI → compuestos de la invención XI, R^V = alquilo o arilo) pueden prepararse como se describe en el documento WO07137874, haciendo reaccionar compuestos de la invención VI con un agente de sulfonilación, por ejemplo cloruro de metanosulfonilo o cloruro de para-toluenosulfonilo, en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de litio, un reactivo de organolitio, por ejemplo terc-butillitio o un reactivo de Grignard, por ejemplo cloruro de *iso*-propilmagnesio, en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano o diclorometano. La reacción tiene lugar en 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y temperatura ambiente.

25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención XIII y XIV son accesibles mediante las rutas sintéticas representadas en el Esquema 3; R^{III} , R^{IV} , R^V , $R^{E.1}$, $R^{E.2}$ tienen los significados definidos anteriormente o más adelante en el presente documento.

ESQUEMA 3



30 Los intermedios XII (Etapa K, compuestos de la invención VI → intermedios XII) pueden prepararse como se describe en el documento WO09080199, haciendo reaccionar compuestos de la invención VI con cloroformiato de 4-nitrofenilo en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida. La reacción tiene lugar en 1-24 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 50 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

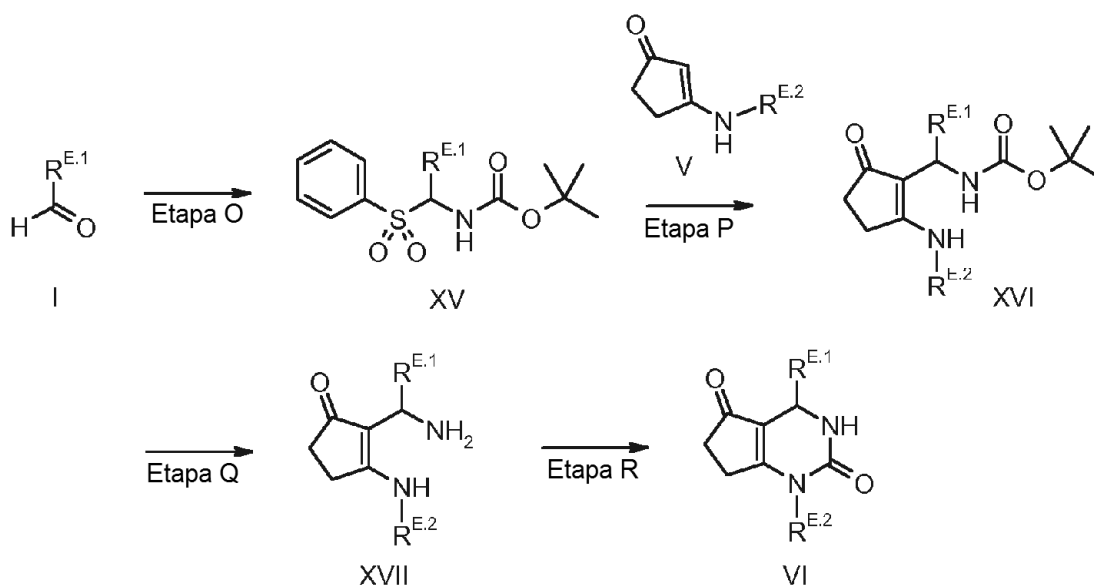
35 Los compuestos de la invención XIII (Etapa L, intermedios XII → compuestos de la invención XIII) pueden prepararse como se describe en el documento WO09080199, haciendo reaccionar los intermedios XII con una amina $R^{III}NH_2$ o $R^{III}R^{IV}NH$ en un disolvente orgánico, por ejemplo diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno o *N,N*-dimetilformamida. La reacción tiene lugar en 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 50 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

Los compuestos de la invención XIV (Etapa M, compuestos de la invención VI → compuestos de la invención XIV) pueden prepararse como se describe en el documento WO07046513 o el documento JP2000273087, haciendo reaccionar compuestos de la invención VI con un cloroformiato adecuado $\text{ClCO}_2\text{R}^{\text{VI}}$, por ejemplo cloroformiato de metilo o cloroformiato de bencilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, hidruro sódico, hidróxido sódico, carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de litio, un reactivo de organolitio, por ejemplo *tert*-butillitio o un reactivo de Grignard, por ejemplo cloruro de isopropilmagnesio, en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, 1,4-dioxano, diclorometano o tolueno. La reacción tiene lugar en 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 100 °C.

Como alternativa, los compuestos de la invención XIV (Etapa N, intermedios XII → compuestos de la invención XIV) pueden prepararse como se describe en el documento WO03101917 o el documento WO11085211, haciendo reaccionar los intermedios XII con un alcohol adecuado, por ejemplo metanol, iso-propanol, 2-metoxietanol o alcohol bencílico, en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, *tert*-butóxido potásico o hexametildisilazida sódica en un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano o dimetilsulfóxido. La reacción tiene lugar en 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 100 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

Además de la ruta sintética representada en el Esquema 1, los compuestos de la invención VI también son accesibles usando la ruta sintética representada en el Esquema 4, $\text{R}^{\text{E.1}}$, $\text{R}^{\text{E.2}}$ tienen los significados definidos anteriormente o más adelante en el presente documento.

ESQUEMA 4



Los intermedios XV (Etapa O, intermedio I → intermedio XV) pueden prepararse como se describe en Best et al. (J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18193-18196) o en Yang et al. (Org. Synth. 2009, 86, 11-17), haciendo reaccionar un aldehído aromático I con un sulfinato adecuado, por ejemplo ácido sodio bencenosulfínico, y un carbamato adecuado, por ejemplo carbamato de metilo o carbamato de *tert*-butilo, en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo ácido fórmico, en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, etanol, metanol o una mezcla de disolventes, por ejemplo tetrahidrofurano y agua. Como alternativa, como se describe en Reingruber et al. (Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 1019-1024) o en el documento WO06136305, un ácido de Lewis adecuado, por ejemplo cloruro de trimetilsililo, puede usarse como ácido, y acetonitrilo o tolueno puede usarse como disolvente. La reacción tiene lugar en 1-6 días. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 50 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

Los intermedios XVI (Etapa P, intermedio XV → intermedio XVI) pueden prepararse de manera análoga al método descrito para la preparación de compuestos de la invención VI (Esquema 1, Etapa D, intermedio III → compuesto de la invención VI), haciendo reaccionar los intermedios XV con los intermedios V en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidruro sódico o *tert*-butóxido sódico, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano. La reacción tiene lugar en 1-24 h. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 50 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

Los intermedios XVII (Etapa Q, intermedio XVI → intermedio XVII) pueden prepararse haciendo reaccionar los intermedios XVI con un ácido adecuado, por ejemplo cloruro de hidrógeno, en un disolvente adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano. La reacción tiene lugar entre 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y temperatura ambiente, lo más preferido a temperatura ambiente.

Los compuestos de la invención VI (Etapa R, intermedio XVII → compuesto de la invención VI) pueden prepararse como se describe en Csütörtöki et al. (Tetrahedron Lett. 2011,67, 8564-8571) o en el documento WO11042145, haciendo reaccionar los intermedios XVII con un reactivo adecuado, por ejemplo fosgeno, trifosgeno o carbonil diimidazol, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o carbonato sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, diclorometano o tolueno. La reacción tiene lugar entre 1-72 horas. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 0 °C y 50 °C, lo más preferido a temperatura ambiente.

OBSERVACIONES PRELIMINARES

La expresión temperatura ambiente representa una temperatura de aproximadamente 20 °C. Como norma, se obtuvieron los espectros de RMN ¹H y/o espectros de masas de los compuestos preparados. Los compuestos dados con una configuración específica en un estereocentro se aíslan como isómeros puros.

Los tiempos de retención dados se midieron en las siguientes condiciones (TFA: ácido trifluoroacético, DEA: dietilamina, scCO₂: dióxido de carbono supercrítico):

Nombre del método:		V011_S01		
Columna:		XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de NH ₃]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	97	3	5	60
0,2	97	3	5	60
1,6	0	100	5	60
1,7	0	100	5	60

Nombre del método:		V012_S01		
Columna:		XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	97	3	5	60
0,2	97	3	5	60
1,6	0	100	5	60
1,7	0	100	5	60

Nombre del método:		W018_S01		
Columna:		Sunfire C18, 4,6 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	97	3	4	60
0,15	97	3	3	60
2,15	0	100	3	60
2,20	0	100	4,5	60
2,40	0	100	4,5	60

Nombre del método:		X012_S01		
Columna:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	99	1	1,6	60
0,02	99	1	1,6	60
1,00	0	100	1,6	60
1,10	0	100	1,6	60

ES 2 629 023 T3

Nombre del método:		Z003_004		
Columna:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de NH ₃]	% de Disolvente [metanol]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	95	5	1,9	60
0,20	95	5	1,9	60
1,55	0	100	1,9	60
1,60	0	100	2,4	60
1,80	0	100	2,4	60

Nombre del método:	Z011_S03
Columna:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm
Proveedor de la columna:	Waters

Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de NH ₃]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Nombre del método:		Z017_S04		
Columna:		ZORBAX™ SB-C18, 3 x 30 mm, 1,8 µm		
Proveedor de la columna:		Agilent		
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

5

Nombre del método:		Z018_S04		
Columna:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Nombre del método:		Z018_S04		
Columna:		Sunfire, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Nombre del método:		001_CA03		
Columna:		SunFire C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	98	2	2,5	60,0
1,5	0	100	2,5	60,0
1,8	0	100	2,5	60,0

ES 2 629 023 T3

Nombre del método:		I_IB_15_MeOH_DEA			
Columna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, 0,2 % de DEA]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	15	85	4	40	150

Nombre del método:		I_IB_20_MeOH_DEA			
Columna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOCH, 0,2 % de DEA]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	20	80	4	40	150

Nombre del método:		I_IC_30_MeOH_DEA			
Columna:		Chiralpak IC 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, 0,2 % de DEA]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	30	70	4	40	100

Nombre del método:		X011_S03			
Columna:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm			
Proveedor de la columna:		Waters			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de NH ₃]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	
0,0	95	5	1,3	60	
0,02	95	5	1,3	60	
1,00	0	100	1,3	60	
1,10	0	100	1,3	60	

Nombre del método:		X018_S01			
Columna:		Sunfire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm			
Proveedor de la columna:		Waters			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	
0,0	99	1	1,5	60	
0,02	99	1	1,5	60	
1,00	0	100	1,5	60	
1,10	0	100	1,5	60	

5

Nombre del método:		Z006_U01			
Columna:		XBridge Phenyl, 3 x 30 mm, 2,5 µm			
Proveedor de la columna:		Waters			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [metanol]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	
0,0	50	50	1,9	60	
0,20	50	50	1,9	60	
1,55	0	100	1,9	60	
1,60	0	100	2,4	60	
1,80	0	100	2,4	60	

ES 2 629 023 T3

Nombre del método:		001_CA07		
Columna:		SunFire C18, 2,1 x 50 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetoniitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	95	5	1,5	60,0
0,75	0	100	1,5	60,0
0,85	0	100	1,5	60,0

Nombre del método:		002_CA03		
Columna:		SunFire C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetoniitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	99	1	2,0	60,0
0,90	0	100	2,0	60,0
1,1	0	100	2,0	60,0

Nombre del método:		002_CA07		
Columna:		XBridge BEH C18, 3 x 30 mm, 1,7 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetoniitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	95	5,0	1,5	60,0
0,7	0,1	99,9	1,5	60,0
0,8	0,1	99,9	1,5	60,0
0,81	95	5	1,5	
1,1	95	5	1,5	

Nombre del método:		003_CA04		
Columna:		XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetoniitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	98	2	2,0	60,0
1,2	0	100	2,0	60,0
1,4	0	100	2,0	60,0

5

Nombre del método:		005_CA01		
Columna:		SunFire C18, 3,0 x 30 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Disolvente [acetoniitrilo]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]
0,0	98	2	2,0	60,0
1,2	0	100	2,0	60,0
1,4	0	100	2,0	60,0

Nombre del método:		I_IA_15_MeOH_DEA			
Columna:		Chiralpak IA 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, 0,2 % de DEA]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	15	85	4	40	150

Nombre del método:		I_IA_20_MeOH_NH3			
Columna:		Chiralpak IA 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, 0,2 % de DEA]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	20	80	4	40	150

Nombre del método:		I_IA_30_MeOH_NH3			
Columna:		Chiralpak IA 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, NH ₃ 20 mM]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	30	70	4	40	150

Nombre del método:		I_IB_25_MeOH_DEA			
Columna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, 0,2 % de DEA]	% Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	25	75	4	40	150

Nombre del método:		I_IB_25_MeOH_NH3			
Columna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, NH ₃ 20 mM]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	25	75	4	40	150

Nombre del método:		I_IB_30_MeOH_DEA			
Columna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, 0,2 % de DEA]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	30	70	4	40	150

Nombre del método:		I_IB_40_MeOH_DEA			
Columna:		Chiralpak IB 4,6 x 250 mm, 5 µm			
Proveedor de la columna:		Daicel			
Tiempo de gradiente/disolvente [min]	% de Disolvente [MeOH, 0,2 % de DEA]	% de Disolvente [scCO ₂]	Flujo [ml/min]	Temperatura [°C]	Contrapresión [bar]
10 min	40	60	4	40	150

ASIGNACIÓN DE CONFIGURACIONES ABSOLUTAS

La configuración absoluta del ejemplo 1A se asignó que era (*R*) sin ambigüedad mediante análisis de estructura de rayos X. Este enantiómero (*R*) (ejemplo 1A) es significativamente más potente con respecto a la inhibición de elastasa de neutrófilo que el enantiómero (*S*) (ejemplo 1B), como puede verse a partir de los valores de CI_{50} medidos de 11,5 nM (ejemplo 1A) y 8040 nM (ejemplo 1B), respectivamente. La configuración absoluta de todos los otros enantiómeros puros descritos se ha asignado de manera análoga al ejemplo 1A, es decir, el enantiómero más potente (el eutómero) con respecto a la inhibición de elastasa de neutrófilo, es decir, el enantiómero con el valor de CI_{50} inferior se asignó que tenía la misma configuración específica que el ejemplo 1A.

SÍNTESIS DE MATERIALES DE PARTIDA

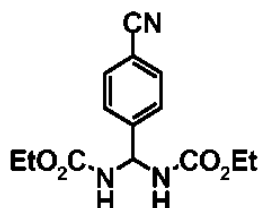
Los siguientes materiales de partida se preparan como se describe en la bibliografía citada:

3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona: Aust. J. Chem. 2005, 58, 870-876; 1-bromo-4-(cloro(isocianato)metil)benceno: Synlett 2006, 3, 375-378; (4-cianofenil)(fenilsulfonyl)metilcarbarnato de *terc*-butilo: J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 1248-1250.

La síntesis de los siguientes materiales de partida se ha descrito anteriormente en la bibliografía citada:

(4-bromofenil)(fenilsulfonyl)metilcarbarnato de *terc*-butilo: J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 8892-8895; 3-(benciloxi)ciclopent-2-enona: Chin. Chem. Lett. 2008, 19, 767-770.

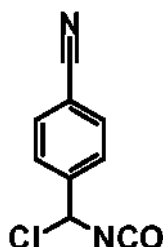
INTERMEDIO 1



5 (4-Cianofenil)metilenodicarbamato de dietilo

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un tubo de secado cargado con cloruro de calcio y una entrada para nitrógeno, se calentaron 4-formilbenzonitrilo (25,0 g, 191 mmol) y carbamato de etilo (37,4 g, 419 mmol) a 145 °C. El matraz se purgó con un flujo de nitrógeno y se añadió lentamente gota a gota ácido sulfúrico concentrado (aprox. 200 μ l, aprox. 3 mmol). Después de 7 h, la mezcla de reacción solidificada se enfrió a temperatura ambiente, se trituró, se mezcló concienzudamente con agua y se secó. Rendimiento: 53,0 g; espectro de masas de IEN: $[M+Na]^+ = 314$; Tiempo de retención HPLC: 0,88 min (V011_S01).

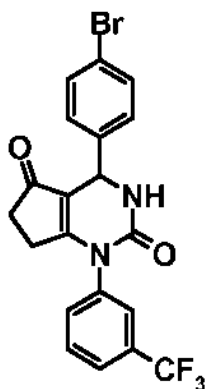
15 INTERMEDIO 2



4-(Cloro(isocianato)metil)benzonitrilo

Se añadió pentacloruro de fósforo (83,3 g, 400 mmol) a una suspensión de (4-cianofenil)metilenodicarbamato de dietilo o (intermedio 1, 53,0 g, 182 mmol) en benceno (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El benceno se evaporó y después la mezcla se purificó por destilación a presión reducida. La primera fracción (aprox. 40 °C, aprox. 0,01 mbar) se descartó. La segunda fracción (aprox. 110 °C, aprox. 0,6 mbar) se recogió. Rendimiento: 28,4 g; espectro de masas de IEN: $[M+MeOH-HCl+H]^+ = 189$; Tiempo de retención HPLC: 0,65 min (Z003_004).

25 INTERMEDIO 3



30 4-(4-Bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-2,5-diona

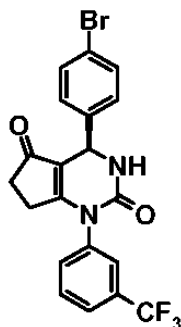
Una solución de 1-bromo-4-(cloro(isocianato)metil)benceno (14,7 g, 47,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió a una solución de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)-ciclopent-2-enona (11,0 g, 45,6 mmol) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se añadió agua y las fases se extrajeron dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 4:1 de ciclohexano/acetato de etilo a acetato de etilo). Rendimiento: 7,5 g; espectro de masas de IEN: espectro de masas de IEN: $[(^{79}Br)-M+H]^+ = 451$, $[(^{81}Br)-M+H]^+ = 453$; Tiempo de retención HPLC: 1,15 min (V012_S01).

35

INTERMEDIOS 3A Y 3B: ENANTIÓMEROS DEL INTERMEDIO 3

5 Los enantiómeros de 4-(4-bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona racémica (intermedio 3, 2,10 g, 4,66 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 10 x 250 mm, 5 μm, 20 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 150 bar).

INTERMEDIO 3A:

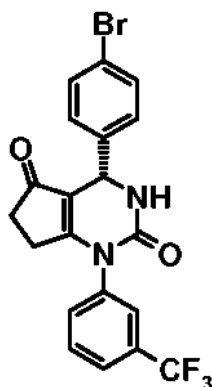


10

(*R*)-4-(4-Bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona

15 Rendimiento: 1,05 g; espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 453$; Tiempo de retención: 3,76 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IB_20_MeOH_DEA).

INTERMEDIO 3B:

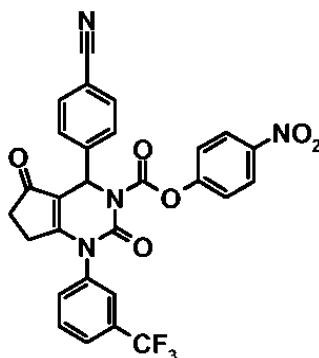


20

(*S*)-4-(4-Bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona

25 Rendimiento: 0,94 g; espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 453$; Tiempo de retención: 3,08 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_20_MeOH_DEA).

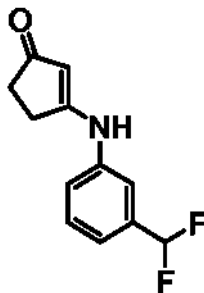
INTERMEDIO 4



4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo

Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,11 g, 5,52 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzocianuro (ejemplo 1, 1,33 g, 3,35 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,28 ml, 13,4 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (409 mg, 3,35 mmol) en diclorometano (24 ml). Después de 1 h, la mezcla se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de ciclohexano a 3:7 de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 623 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 563$; Tiempo de retención HPLC: 0,99 min (Z018_S04).

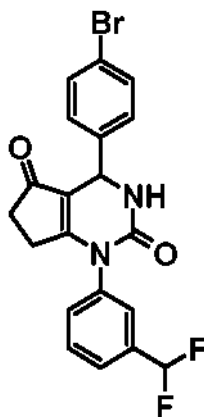
INTERMEDIO 5



3-(3-(Difluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona

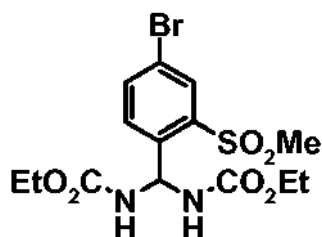
Una mezcla de ciclopentano-1,3-diona (2,00 g, 20,4 mmol), 3-(difluorometil)anilina (2,92 g, 20,4 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (63 mg, 0,10 mmol, 0,5 mol%) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron metanol y agua y el precipitado resultante se filtró y se secó. Rendimiento: 2,75 g; espectro de masas de IEN: $[M+H]^+ = 224$; Tiempo de retención HPLC: 0,82 min (V012_S01).

INTERMEDIO 6

4-(4-Bromofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona

Una solución de 1-bromo-4-(cloro(isocianato)metil)benzocianuro (240 mg, 0,974 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de 3-(3-(difluorometil)fenil-amino)ciclopent-2-enona (intermedio 5, 217 mg, 0,974 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadió agua y las fases se extrajeron dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 4:1 de ciclohexano/acetato de etilo a acetato de etilo). Rendimiento: 159 mg; espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})-M+H]^+ = 433$, $[(^{81}\text{Br})-M+H]^+ = 435$; Tiempo de retención HPLC: 0,56 min (X012_S01).

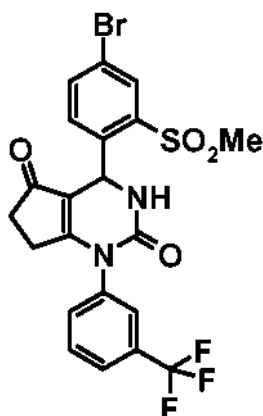
INTERMEDIO 7



5 (4-Bromo-2-metilsulfonyl)fenil)metilenodicarbamato de dietilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (4-cianofenil)metilenodi-carbamato de dietilo (intermedio 1), sustituyendo 4-formilbenzonitrilo con 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzaldehído (4,50 g, 17,1 mmol) y purificando el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de diclorometano a 93:7 de diclorometano/metanol). Rendimiento: 5,05 g; espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 423$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 425$; Tiempo de retención HPLC: 0,77 min (Z011_S03).

INTERMEDIO 8



15 4-(4-Bromo-2-(metilsulfonyl)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona

Etapa 1:

20 4-Bromo-1-(cloro(isocianato)metil)-2-(metilsulfonyl)benceno

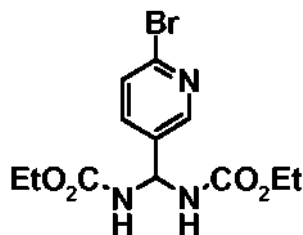
Se añadió pentacloruro de fósforo (5,47 g, 26,2 mmol) a una suspensión de (4-bromo-2-metilsulfonyl)fenil)metilenodicarbamato de dietilo (intermedio 7, 5,05 g, 11,9 mmol) en tolueno (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El tolueno se evaporó y después la mezcla se purificó por destilación a presión reducida (aprox. 160 °C, 0,1 mbar). Rendimiento: 945 mg.

Etapa 2:

30 4-(4-Bromo-2-(metilsulfonyl)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona

Se añadió 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (234 mg, 0,97 mmol) a una solución de 4-bromo-1-(cloro(isocianato)metil)-2-(metilsulfonyl)benceno (Etapa 1, 945 mg, 2,91 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 110 mg; espectro de masas de IEN: espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 529$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 531$; Tiempo de retención HPLC: 1,21 min (Z017_S04).

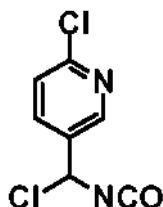
INTERMEDIO 9



5 (6-Bromopiridin-3-il)metilenodicarbamato de dietilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (4-cianofenil)metilenodi-carbamato de dietilo (intermedio 1), sustituyendo 4-formilbenzoniitrilo con 6-bromonicotinaldehído (7,00 g, 37,6 mmol) y reduciendo el tiempo de reacción de 7 h a 1 h. Rendimiento: 7,82 g; espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 346$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 348$; Tiempo de retención HPLC: 0,87 min (V011_S01).

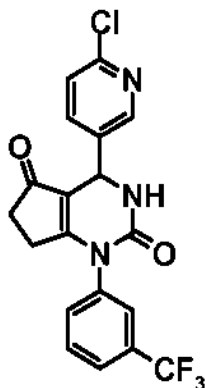
INTERMEDIO 10



15 2-Cloro-5-(cloro(isocianato)metil)piridina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(cloro(isocianato)metil)benzoniitrilo (intermedio 2), reemplazando (4-cianofenil)metilenodicarbamato de dietilo (intermedio 1) por (6-bromopiridin-3-il)metilenodicarbamato de dietilo (intermedio 9, 7,82 g, 22,6 mmol) y recogiendo la fracción adecuada (aprox. 85-90 °C, aprox. 0,3 mbar). Rendimiento: 1,07 g. Espectro de masas de IEN: $[\text{M-HCl}+2\text{MeOH}+\text{H}]^+ = 231$; Tiempo de retención HPLC: 0,73 min (V011_S01).

INTERMEDIO 11

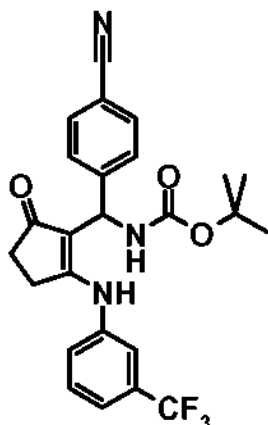


4-(6-Cloropiridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona

Una solución de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (900 mg, 3,73 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-cloro-5-(cloro(iso-cianato)metil)piridina (intermedio 10, 757 mg, 3,73 mmol) en diclorometano (7 ml).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 160 mg; espectro de masas de IEN $[\text{M+H}]^+ = 408$; Tiempo de retención HPLC: 0,98 min (V011_S01).

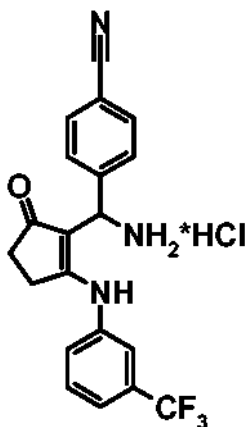
INTERMEDIO 12

5 (4-Cianofenil)(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,06 g, 26,5 mmol), a temperatura ambiente, a una mezcla de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (4,31 g, 17,9 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano. Después de 20 min, se añadió (4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo (10,0 g, 24,2 mmol basado en una pureza del 90 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y las fases se separaron.

La capa orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en metil *terc*-butil éter. Rendimiento: 6,92 g. Espectro de masas de IEN: $[M+H]^+ = 472$; Tiempo de retención HPLC: 0,76 min (X012_S01).

INTERMEDIO 13

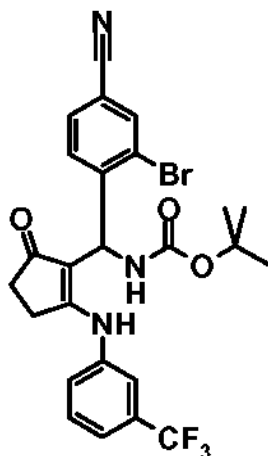


20 Clorhidrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)benzonitrilo

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 29,3 ml, 117 mmol) se añadió a una mezcla de (4-cianofenil)(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermedio 12, 6,92 g, 14,7 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con metil *terc*-butil éter (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con metil *terc*-butil éter y se secó. Rendimiento: 6,10 g. Espectro de masas de IEN: $[M+H]^+ = 372$; Tiempo de retención HPLC: 0,62 min (X011_S02).

30

INTERMEDIO 14



5 (2-Bromo-4-cianofenil)(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclo-pent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo

Etapa 1:

(2-Bromo-4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo

10 Se añadió ácido fórmico (3,9 ml, 104 mmol) a una solución de carbamato de *terc*-butilo (1,90 g, 16,2 mmol), 2-bromo-4-cianobenzaldehído (3,41 g, 16,2 mmol) y bencenosulfonato sódico (2,67 g, 16,2 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (7,0 ml) y agua (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Se añadió agua (180 ml) y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se trató con metil *terc*-butil éter (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con metil *terc*-butil éter y se secó. Rendimiento: 3,35 g. Espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 453$; Tiempo de retención HPLC: 0,66 min (X012_S01).

Etapa 2:

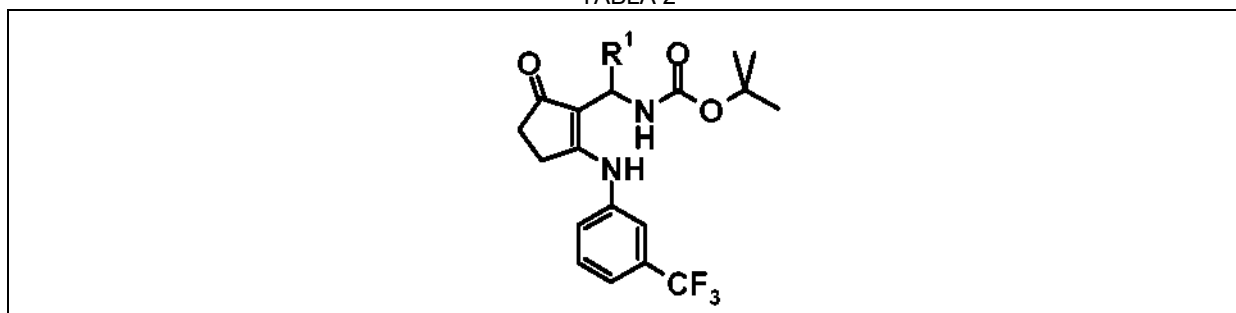
20 (2-Bromo-4-cianofenil)(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclo-pent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo

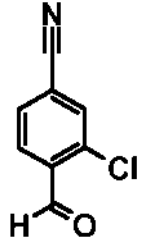
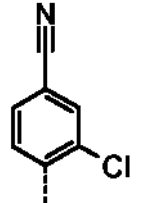
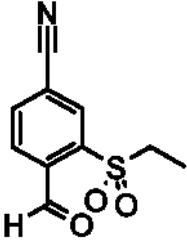
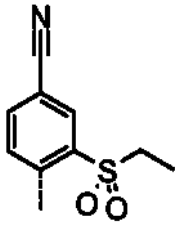
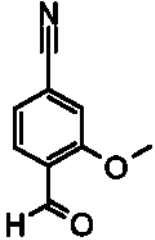
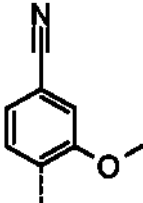
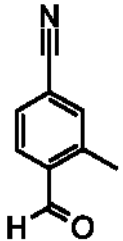
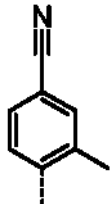
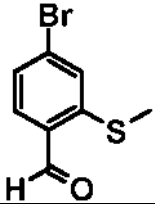
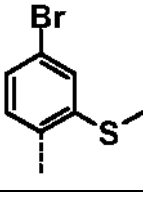
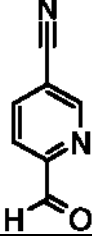
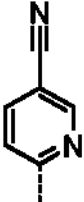
25 Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 360 mg, 9,00 mmol) a una mezcla de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (2,16 g, 8,96 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (30 ml). Después de 30 min, se añadió (2-bromo-4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo (Etapa 1, 3,35 g, 7,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con metil *terc*-butil éter y la mezcla se agitó durante 15 min. El precipitado se filtró, se lavó con metil *terc*-butil éter y se secó. Rendimiento: 3,18 g. Espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 550$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 552$; Tiempo de retención HPLC: 0,73 min (X012_S01).

INTERMEDIOS 14.1 - 14.6

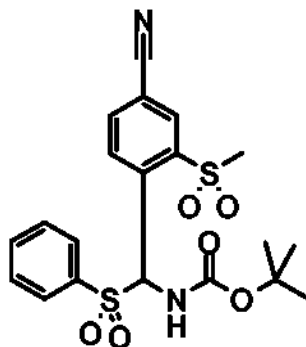
35 Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga a (2-bromo-4-ciano-fenil)(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermedio 14), sustituyendo 2-bromo-4-cianobenzaldehído (2-bromo-4-ciano-fenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo por el material de partida adecuado como se indica en la Tabla 2.

TABLA 2



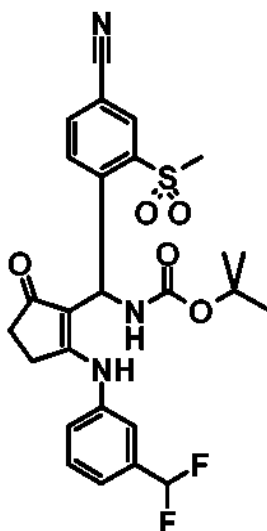
Intermedio	Material de partida	R ¹	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
14.1			506	0,76	X012_S01
14.2			564	0,77	X012_S01
14.3			502	0,76	X012_S01
14.4			486	0,75	X012_S01
14.5			571, 573	0,80	X012_S01
14.6			473	1,13	Z018_S04

INTERMEDIO 15

5 (4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)(fenilsulfonyl)metilcarbamato de *terc*-butilo

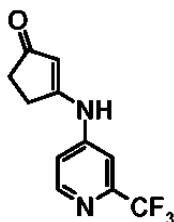
Se añadió ácido fórmico (6,2 ml, 164 mmol) a una solución de carbamato de *terc*-butilo (3,05 g, 26,0 mmol), 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzocitrilo (5,44 g, 26,0 mmol) y bencenosulfonato sódico (4,27 g, 26,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua (30 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y acetonitrilo y se secó. Rendimiento: 5,10 g. Espectro de masas de IEN: $[M+H]^+ = 451$; Tiempo de retención HPLC: 0,59 min (X012_S01).

INTERMEDIO 16

15 (4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)(2-(3-(difluorometil)fenilamino)-5-oxociclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 106 mg, 2,67 mmol) a una mezcla de 3-(3-(difluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (intermedio 5, 595 mg, 2,66 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (20 ml). Después de 2 h, se añadió (4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)(fenilsulfonyl)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermedio 15, 1,00 g, 2,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 665 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 532$; Tiempo de retención HPLC: 1,13 min (Z018_S04).

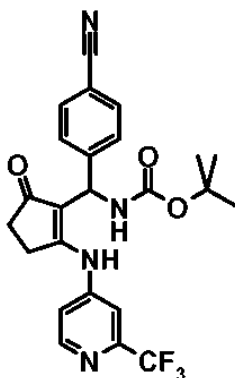
INTERMEDIO 17



5 3-(2-(Trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-2-enona

Una mezcla de ciclopentano-1,3-diona (1,51 g, 15,4 mmol), 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (2,50 g, 15,4 mmol) y ácido acético (7,5 ml) se calentó a 130 °C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y metanol, y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 2,26 g; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 243; Tiempo de retención HPLC: 0,77 min (Z018_S04).

INTERMEDIO 18



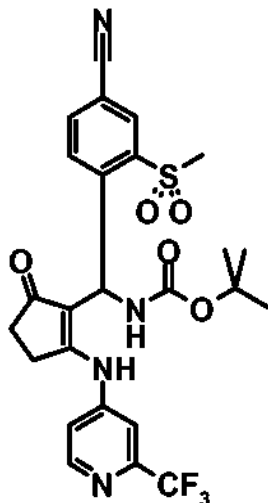
15

(4-Cianofenil)(5-oxo-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 895 mg, 22,4 mmol) a una mezcla de 3-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-2-enona (intermedio 17, 4,52 g, 18,7 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (30 ml). Después de 30 min, se añadió (4-ciano-fenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo (6,90 g, 18,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 9,20 g; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 473; Tiempo de retención HPLC: 1,09 min (Z018_S04).

25

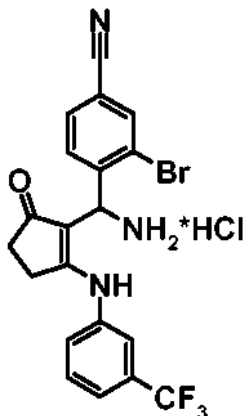
INTERMEDIO 19



(4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)(5-oxo-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió en porciones hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 515 mg, 12,9 mmol) a una mezcla de 3-(2-(trifluorometil)piridin-4-ilamino)ciclopent-2-enona (intermedio 17, 2,60 g, 10,7 mmol) y 2-metil tetrahidrofurano (40 ml). Después de 10 min, se añadió (4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)(fenilsulfonyl)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermedio 15, 4,83 g, 10,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. Las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 6,20 g; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 551$; Tiempo de retención HPLC: 1,12 min (Z018_S04).

INTERMEDIO 20



Clorhidrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-bromobenzonitrilo

Una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 15,2 ml, 61 mmol) se añadió a una mezcla de (2-bromo-4-cianofenil)(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)-ciclopent-1-enil)metilcarbamato de *terc*-butilo (intermedio 14, 6,71 g, 12,2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo frío y éter dietílico y se secó. Rendimiento: 5,90 g. espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+H]^+ = 450$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+H]^+ = 452$; Tiempo de retención HPLC: 1,17 min (V011_S01).

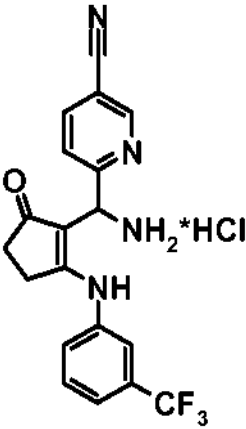
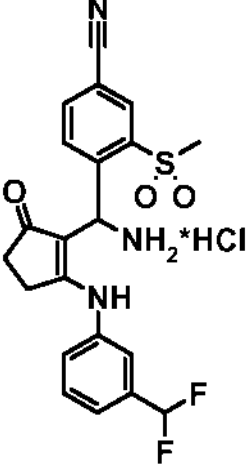
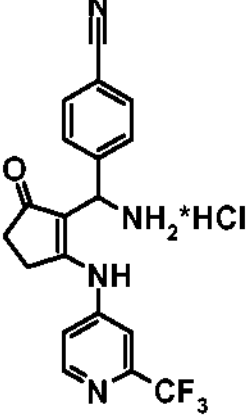
INTERMEDIOS 20.1 - 20.9

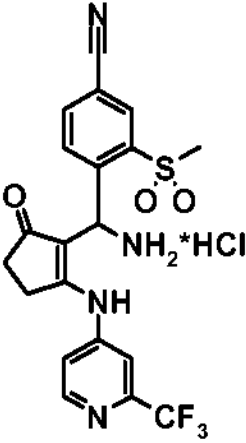
Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga a clorhidrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-bromobenzonitrilo (intermedio 20), usando los materiales de partida adecuados como se indica en la Tabla 3.

TABLA 3

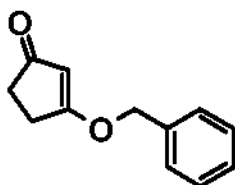
Intermedio	Material de partida	Estructura	EM $[M+H]^+$	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
20.1	intermedio 14.1		406	0,51	X012_S01

Intermedio	Material de partida	Estructura	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
20.2	intermedio 14.2		464	0,50	X012_S01
20.3	intermedio 14.3		402	0,50	X012_S01
20.4	intermedio 14.4		386	0,51	X012_S01
20.5	intermedio 14.5		471, 473	0,74	X011_S03

Intermedio	Material de partida	Estructura	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
20.6	intermedio 14.6		373	0,82	Z011_S03
20.7	intermedio 16		432	0,80	Z018_S04
20.8	intermedio 18		373	0,76	Z011_S03

Intermedio	Material de partida	Estructura	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
20.9	intermedio 19		451	0,76	Z018_S04

INTERMEDIO 21



5

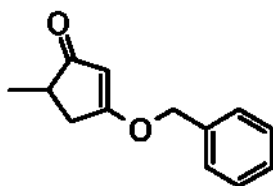
3-(Benciloxi)ciclopent-2-enona

Una mezcla de ciclopentano-1,3-diona (2,00 g, 20,4 mmol), alcohol bencilico (2,11 ml, 20,4 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (35 mg, 0,20 mmol) en tolueno (10,0 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 9:1 de ciclohexano/acetato de etilo a 1:4 de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 1,66 g; espectro de masas de IEN: [M+H]⁺ = 189; Tiempo de retención HPLC: 0,51 min (X012_S01).

10

INTERMEDIO 22

15



3-(Benciloxi)-5-metilciclopent-2-enona

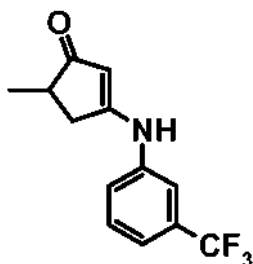
Una solución de 3-(benciloxi)ciclopent-2-enona (intermedio 21, 300 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,0 ml) se enfrió a -50 °C con un baño de acetona/hielo seco y se trató con diisopropilamida de litio (2,0 M en tetrahidrofurano, 890 ml, 1,78 mmol). Después de 15 min, se añadió yoduro de metilo (100 µl, 1,59 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron.

25

La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 210 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 203; Tiempo de retención HPLC: 0,57 min (X012_S01).

30

INTERMEDIO 23

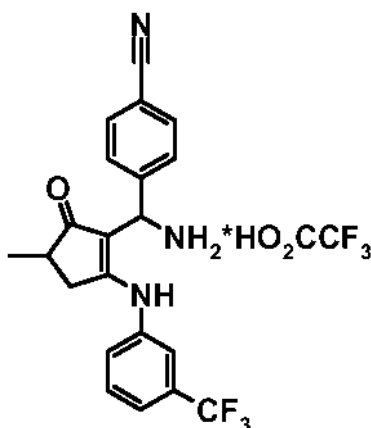


5 5-Metil-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona

Una mezcla de 3-(benciloxi)-5-metilciclopent-2-enona (intermedio 22, 210 mg, 1,04 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 127 mg) en tolueno (3,0 ml) se trató con hidrógeno (3,4 bar) durante 9 h. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con 3-(trifluorometil)anilina (130 μ l, 1,04 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (3 mg, 5 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otra porción de 3-(trifluorometil)anilina (65 μ l, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™- C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 136 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 256; Tiempo de retención HPLC: 0,55 min (X012_S01).

15

INTERMEDIO 24



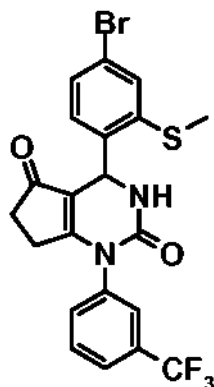
20 Trifluoroacetato de 4-(amino(4-metil-5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)-metil)benzonitrilo

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 6 mg, 150 μ mol) a una mezcla de 5-metil-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (intermedio 23, 38 mg, 150 μ mol) y 2-metiltetrahidrofurano (2 ml). Después de 20 min, se añadió (4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 150 μ mol basado en una pureza del 90 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otra porción de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 6 mg, 150 μ mol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió otra porción de (4-cianofenil)(fenilsulfonil)metilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 150 μ mol basado en una pureza del 90 %) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se trató con 1,4-dioxano y cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 290 μ l, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se trató con otra porción de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 290 μ l, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y se trató con agua.

La mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 24 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 386; Tiempo de retención HPLC: 0,49 min (X012_S01).

35

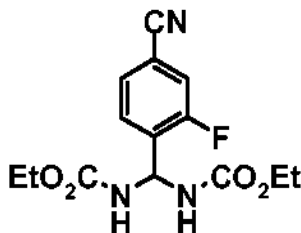
INTERMEDIO 25



5 4-(4-Bromo-2-(metiltio)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona

Se añadió trietilamina (250 μ l, 1,81 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 2-(amino(4-bromo-2-(metil-tio)fenil)metil)-3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (intermedio 20.5, 4,08 g, 7,23 mmol basado en una pureza del 90 %) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,46 g, 9,04 mmol) en acetonitrilo (54 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con agua. El precipitado se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de diclorometano a 95:5 de diclorometano/metanol). Rendimiento: 3,04 g; espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 497$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 499$; Tiempo de retención HPLC: 0,65 min (X011_S03).

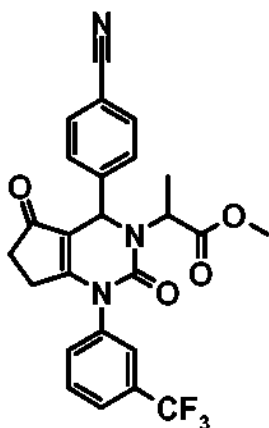
15 INTERMEDIO 26



20 (4-Ciano-2-fluorofenil)metilendicarbamato de dietilo

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un tubo de secado cargado con cloruro de calcio y una entrada para nitrógeno, se calentaron 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (5,00 g, 33,5 mmol) y carbamato de etilo (6,57 g, 73,7 mmol) a 150 $^{\circ}\text{C}$. El matraz se purgó con un flujo de nitrógeno y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (200 μ l) en 10 min. La mezcla se calentó a 150 $^{\circ}\text{C}$ durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se molió, se trató con agua (400 ml) y después se agitó durante 3 h. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 6,50 g; espectro de masas de IEN: $[\text{M+Na}]^+ = 332$; Tiempo de retención HPLC: 0,58 min (Z011_S03).

30 INTERMEDIO 27

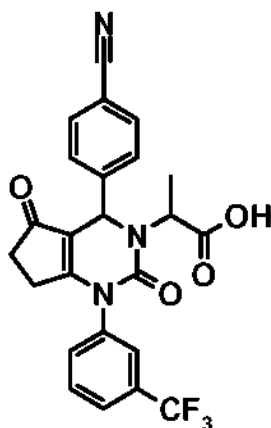


2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-il)propanoato de metilo

3(2H,4H,5H)-

- 5 Se añadió carbonato de cesio (737 mg, 2,26 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzocarbonitrilo (ejemplo 1,300 mg, 0,76 mmol) y 2-bromo-
 10 propionato de metilo (252 mg, 1,51 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 ml), y la mezcla se agita a 50 °C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lava dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 160 mg; espectro de masas de IEN: [M+H]⁺ = 484; Tiempo de retención HPLC: 0,85 min (Z018_S04).

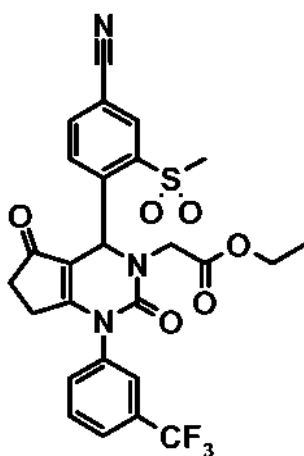
INTERMEDIO 28



- 15 Ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)propanoico

- 20 Una solución de 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)propanoato de metilo (intermedio 27, 125 mg, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se trató con hidróxido de litio acuoso (2,0 M, 390 μl, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso 1 M y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 91 mg; espectro de masas de IEN: [M+H]⁺ = 470; Tiempo de retención HPLC: 0,85 min (Z018_S04).

INTERMEDIO 29



- 30 2-(4-(4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acetato de etilo

- 35 Una mezcla de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzocarbonitrilo (ejemplo 10, 1,78 g, 3,74 mmol) y carbonato de cesio (1,83 g, 5,62 mmol) en *N,N*-

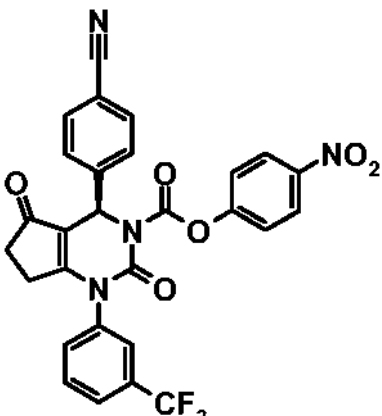
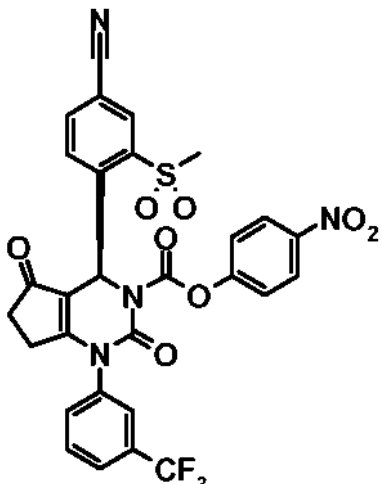
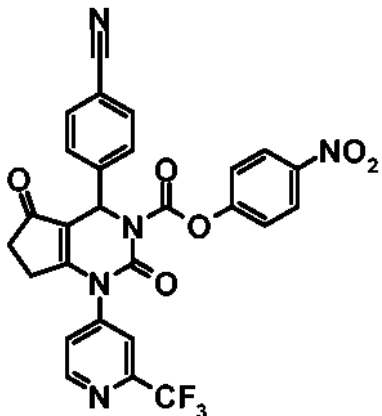
dimetilformamida (25,0 ml) se trató con bromoacetato de etilo (0,50 ml, 4,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (30 ml) y el precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 1,80 g; espectro de masas de IEN: $[M+H]^+$ = 562; Tiempo de retención HPLC: 1,05 min (Z018_S04).

5 INTERMEDIOS 30.1 - 30.3

Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermedio 4), usando el material de partida adecuado como se indica en la Tabla 4 y sustituyendo diclorometano con acetonitrilo como disolvente.

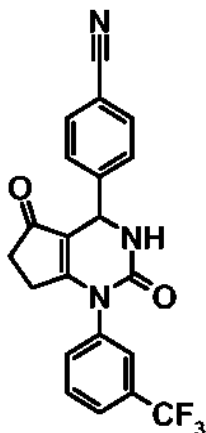
10

TABLA 4

Intermedio	Material de partida	Estructura	EM $[M+H]^+$	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
30.1	Ejemplo 1A		563	1,12	Z018_S04
30.2	Ejemplo 10A		641	1,10	Z018_S04
30.3	Ejemplo 15.5		564	1,09	Z018_S04

SÍNTESIS DE EJEMPLOS

EJEMPLO 1



5

4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo

Método A:

10

Una solución de 3-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-2-enona (1,00 g, 4,15 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 1 h a una solución de 4-(cloro(isocianato)metil)benzonitrilo (intermedio 2, 1,04 g, 5,39 mmol) en diclorometano (15 ml) a 30 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 472 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 398; Tiempo de retención HPLC: 1,00 min (V011_S01).

15

Método B:

20

En una atmósfera de argón, una mezcla de 4-(4-bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona (intermedio 3, 500 mg, 1,11 mmol), cianuro de cinc (200 mg, 1,70 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (130 mg, 112 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se calentó durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (gradiente de diclorometano a 99:1 de diclorometano/metanol). Rendimiento: 190 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 398; Tiempo de retención HPLC: 1,00 min (V011_S01).

25

Método C:

30

Una mezcla de clorhidrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)-metil)benzonitrilo (intermedio 13, 11,8 g, 26,1 mmol basado en una pureza del 90 %) en acetonitrilo (100 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (5,28 g, 32,6 mmol) se trató con trietilamina (0,9 ml, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trató con agua.

35

El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por recristalización en tolueno caliente (130 ml). Rendimiento: 8,6 g; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 398; Tiempo de retención HPLC: 1,06 min (V011_S01). LH4BRM00213

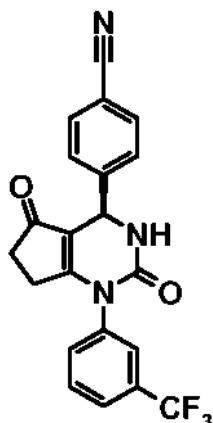
EJEMPLOS 1A Y 1B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 1

40

Los enantiómeros de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo racémico (ejemplo 1, 190 mg, 1,11 mmol) se separaron mediante cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IC, 10 x 250 mm, 5 μm, 30 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 100 bar).

45

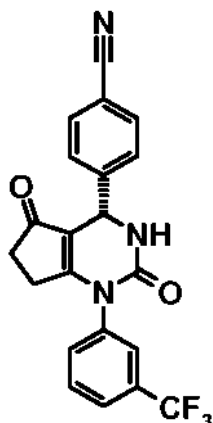
EJEMPLO 1A



5 (R)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimiento 67 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 398; Tiempo de retención: 9,28 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IC_30_MeOH_DEA).

10 EJEMPLO 1B



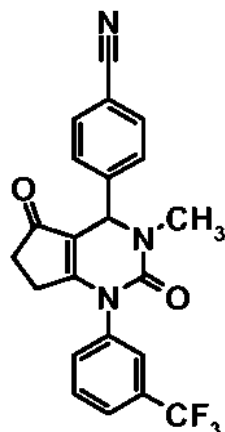
15 (S)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimiento 74 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 398; Tiempo de retención: 2,86 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IC_30_MeOH_DEA).

20 Como alternativa, el ejemplo 1A puede prepararse de la siguiente manera:

25 En una atmósfera de argón, una mezcla de (R)-4-(4-bromofenil)-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-2,5-diona (intermedio 3A, 1,00 g, 2,22 mmol), cianuro de cinc (442 mg, 3,76 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (256 mg, 222 μ mol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de metanol en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 247 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 398; Tiempo de retención HPLC: 0,53 min (X012_S01).

EJEMPLO 2

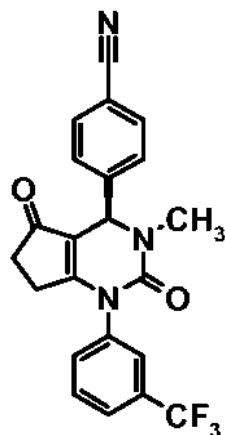


5 4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

En una atmósfera de argón, se añadió 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1, 200 mg, 0,50 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 24 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano seco. Después de 20 min, se añadió yoduro de metilo (41 μ l, 0,66 mmol). Después de 20 min, se añadió agua y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo a acetato de etilo). Rendimiento: 49 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 412$; Tiempo de retención HPLC: 0,59 min (X012_S01).

EJEMPLO 2A

15

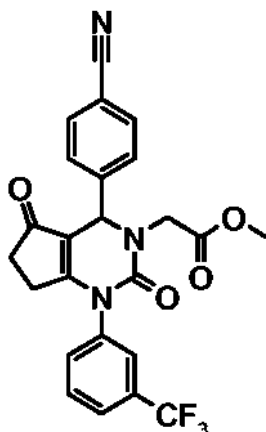


(R)-4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 2), usando (R)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1A, 40 mg, 0,10 mmol) como material de partida. Rendimiento: 20 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 412$; Tiempo de retención HPLC: 0,59 min (X012_S01).

25

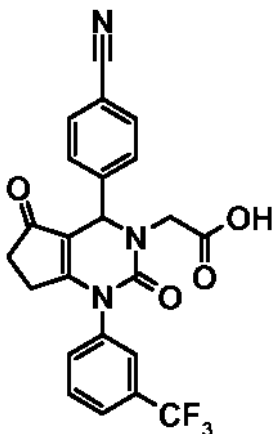
EJEMPLO 3



- 5 2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin- 3(2H,4H,5H)-il)acetato de metilo

Una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1,3,00 g, 7,55 mmol) en acetonitrilo seco (45 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con diisopropilamida de litio (2 M en THF, 7,55 ml, 15,1 mmol), mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. Se añadió 2-bromo-acetato de metilo (2,31 g, 15,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió gua (0,5 ml), la mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 2,64 g; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 470; Tiempo de retención HPLC: 1,65 min (W018_S01).

EJEMPLO 4

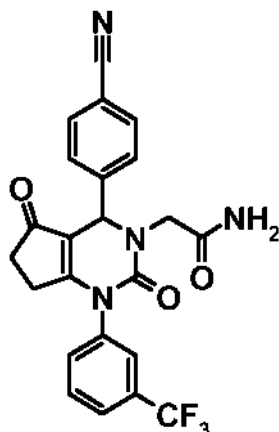


- 20 Ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético

25 Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 15,0 ml, 15,0 mmol) a una solución de 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acetato de metilo (ejemplo 3, 2,64 g, 5,62 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con cloruro de hidrógeno y se extrajo dos veces con diclorometano. Estas capas orgánicas se combinaron y se concentraron. Rendimiento: 1,84 g; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 456; Tiempo de retención HPLC: 0,84 min (Z018_S04).

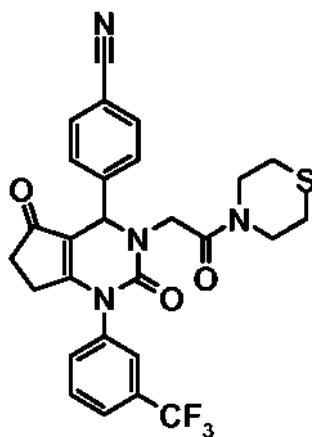
30

EJEMPLO 5

5 2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclo-penta[d]-pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acetamida

Se añadió tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (43 mg, 0,13 mmol) a una solución de ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluoro-metil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético (ejemplo 4, 60 mg, 0,13 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (50 μ l, 0,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml). Después de 20 min, se añadió amoniaco acuoso (32 %, 8 μ l, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 36 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 455; Tiempo de retención HPLC: 0,50 min (X012_S01).

15 EJEMPLO 6

20 4-(2,5-Dioxo-3-(2-oxo-2-tiomorfolinoetil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

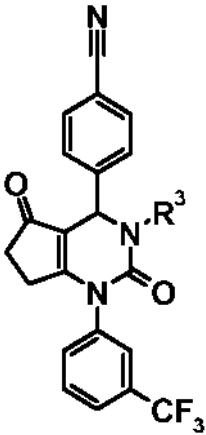
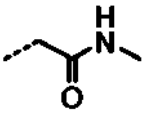
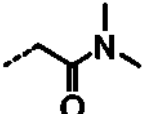
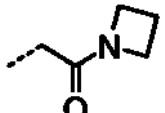
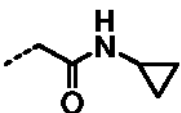
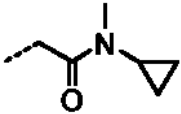
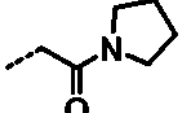
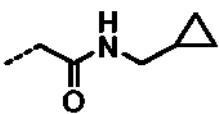
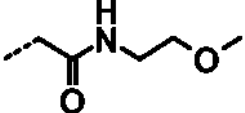
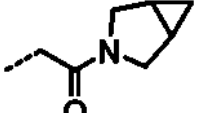
Una solución de ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético (ejemplo 4, 30 mg, 66 μ mol) y trietilamina (30 μ l, 0,22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,25 ml) se trató con tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (21 mg, 66 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, esta mezcla se añadió a una solución de tiomorfolina (13 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,25 ml) y se agitó durante 72 h.

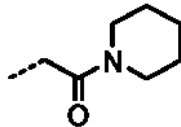
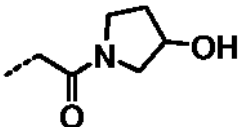
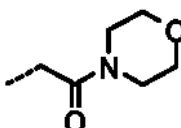
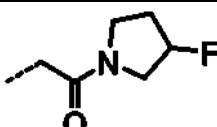
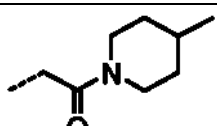
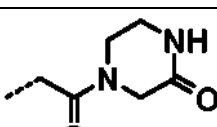
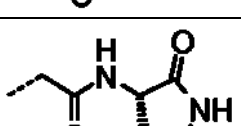
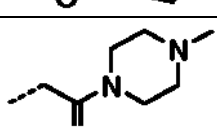
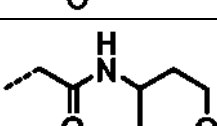
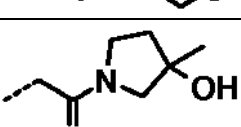
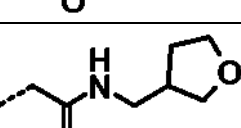
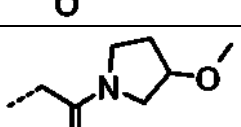
La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de metanol en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 20 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 541; Tiempo de retención HPLC: 1,17 min (001_CA03).

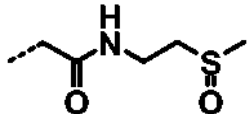
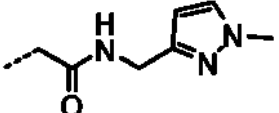
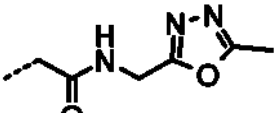
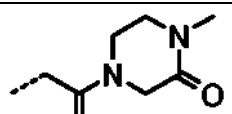
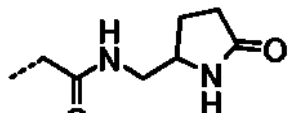
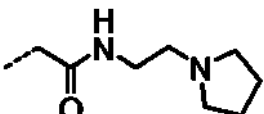
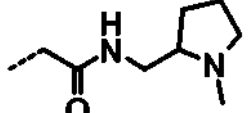
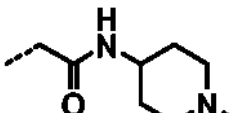
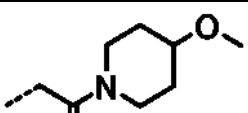
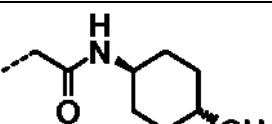
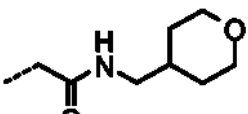
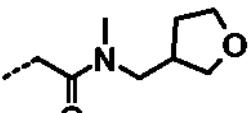
EJEMPLOS 6.1 - 6.46

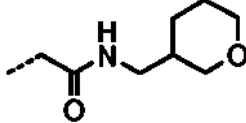
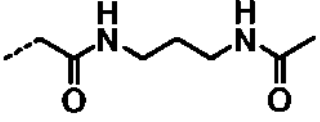
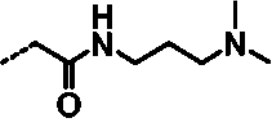
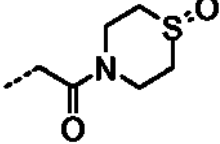
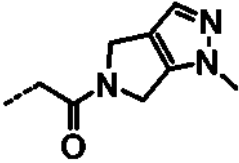
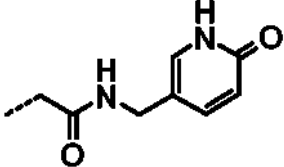
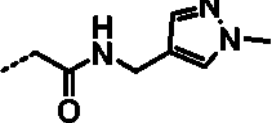
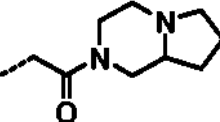
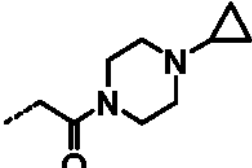
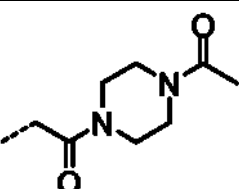
Los siguientes ejemplos de la Tabla 5 se prepararon de manera análoga al ejemplo 6, reemplazando tiomorfolina por la amina adecuada como material de partida.

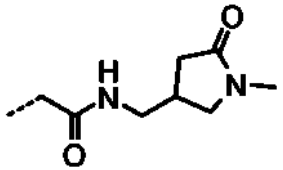
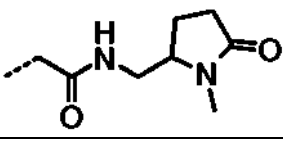
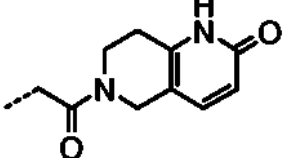
TABLA 5

				
Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
6.1		469	1,14	001_CA03
6.2		483	1,16	001_CA03
6.3		495	0,83	Z018_S04
6.4		495	1,18	001_CA03
6.5		509	1,23	001_CA03
6.6		509	1,22	001_CA03
6.7		509	1,24	001_CA03
6.8		513	1,15	001_CA03
6.9		521	0,88	Z011_S03

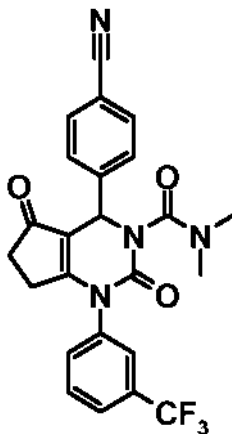
Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
6.10		523	1,29	001_CA03
6.11		525	1,01	001_CA03
6.12		525	1,17	001_CA03
6.13		527	1,19	001_CA03
6.14		537	1,36	001_CA03
6.15		538	0,97	001_CA03
6.16		538	1,02	001_CA03
6.17		538	0,90	001_CA03
6.18		539	1,11	001_CA03
6.19		539	1,09	001_CA03
6.20		539	1,11	001_CA03
6.21		539	1,18	001_CA03

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
6.22		545	1,01	001_CA03
6.23		549	1,08	001_CA03
6.24		551	1,07	001_CA03
6.25		552	1,03	001_CA03
6.26		552	1,04	001_CA03
6.27		552	0,91	001_CA03
6.28		552	0,90	001_CA03
6.29		552	0,91	001_CA03
6.30		553	1,14	001_CA03
6.31		553	1,05	001_CA03
6.32		553	1,08	001_CA03
6.33		553	1,15	001_CA03

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
6.34		553	1,15	001_CA03
6.35		554	1,02	001_CA03
6.36		554	0,91	001_CA03
6.37		557	0,98	001_CA03
6.38		561	1,10	001_CA03
6.39		562	0,99	001_CA03
6.40		563	1,07	001_CA03
6.41		564	0,83	001_CA03
6.42		564	0,90	001_CA03
6.43		566	1,10	001_CA03

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
6.44		566	1,06	001_CA03
6.45		566	1,06	001_CA03
6.46		588	1,02	001_CA03

EJEMPLO 7



5

4-(4-Cianofenil)-*N,N*-dimetil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

10

Una solución de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermedio 4, 60 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se trató con dimetilamina (2,0 M en tetrahidrofurano, 270 μ l, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron agua y *N,N*-dimetilformamida y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento 28 mg, espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 469; Tiempo de retención HPLC: 0,87 min (Z018_S04).

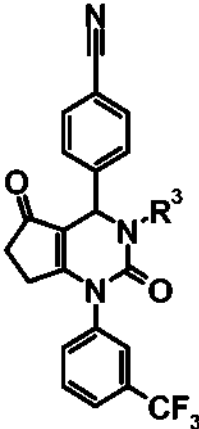
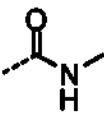
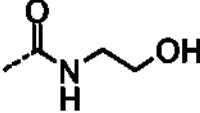
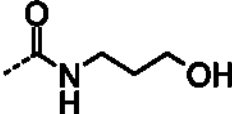
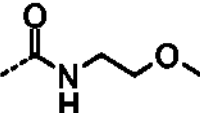
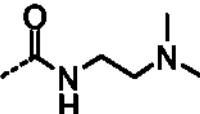
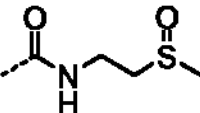
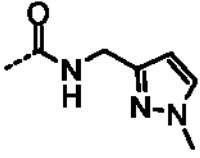
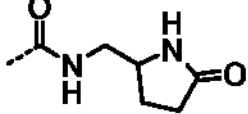
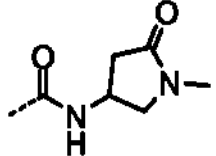
15

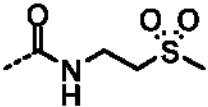
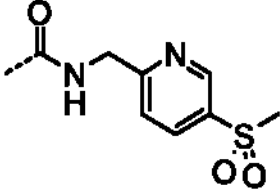
EJEMPLOS 7.1-7.11

Los siguientes ejemplos de la Tabla 6 se prepararon de manera análoga al ejemplo 7, reemplazando dimetilamina por la amina adecuada como reactivo.

20

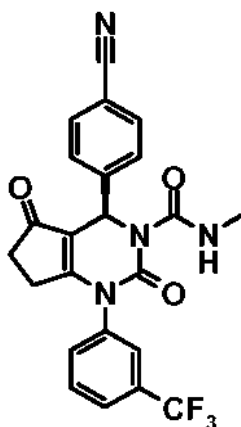
TABLA 6

				
Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
7.1		455	0,88	Z011_S03
7.2		485	0,85	Z018_S04
7.3		499	0,86	Z018_S04
7.4		499	0,93	Z018_S04
7.5		512	0,72	Z018_S04
7.6		531	0,83	Z018_S04
7.7		535	0,91	Z018_S04
7.8		538	0,84	Z018_S04
7.9		538	0,85	Z018_S04

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
7.10		547	0,87	Z018_S04
7.11		610	0,9	Z018_S04

EJEMPLOS 7.1A Y 7.1B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 7.1

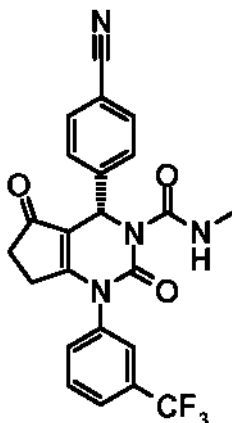
- 5 Los enantiómeros de 4-(4-cianofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluoro-metil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida racémica (ejemplo 7,1, 124 mg, 0,27 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 μm, 20 % de *iso*-PrOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 150 bar).
- 10 EJEMPLO 7.1A



- 15 (*R*)-4-(4-Cianofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

Rendimiento: 48 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 455; Tiempo de retención: 1,26 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_30_MeOH_DEA).

- 20 EJEMPLO 7.1B



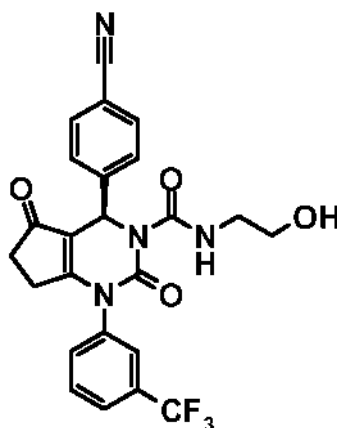
(S)-4-(4-Cianofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

5 Rendimiento: 40 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 455; Tiempo de retención: 5,24 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IB_30_MeOH_DEA).

EJEMPLOS 7,2A Y 7,2B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 7.2

10 Los enantiómeros de 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxietyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida racémica (ejemplo 7,2, 223 mg, 0,46 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 μ m, 30 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 120 bar).

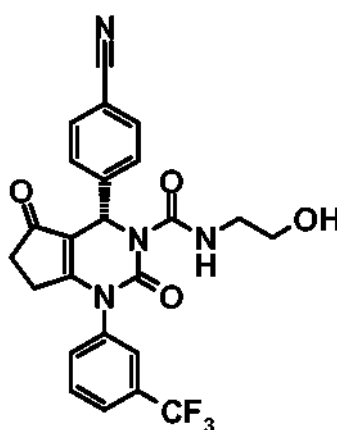
15 EJEMPLO 7.2A



20 (R)-4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxietyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

Rendimiento: 78 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 485; Tiempo de retención: 1,36 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_30_MeOH_DEA).

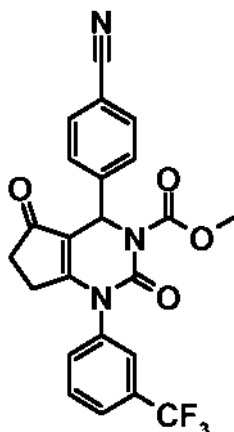
EJEMPLO 7.2B



25 (S)-4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxietyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

30 Rendimiento: 99 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 485; Tiempo de retención: 3,38 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_30_MeOH_DEA).

EJEMPLO 8

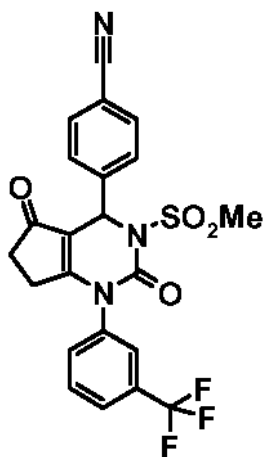


5 4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxilato de metilo

Una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1, 30 mg, 0,076 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 4 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano seco. Después de 20 min, se añadió cloroformiato de metilo (6 μ l, 0,078 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 2 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 456; Tiempo de retención HPLC: 1,10 min (V011_S01).

15

EJEMPLO 9



20 4-(3-(Metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Se añadió 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1, 255 mg, 0,64 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 72 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió cloruro de metanosulfonylo (104 μ l, 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 230 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 476; Tiempo de retención HPLC: 0,91 min (Z018-S04).

25

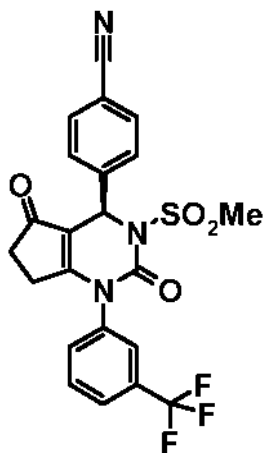
EJEMPLOS 9A Y 9B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 9

30

Los enantiómeros de 4-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo racémico (ejemplo 9, 230 mg, 0,48 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 μ m, 15 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 150 bar).

35

EJEMPLO 9A

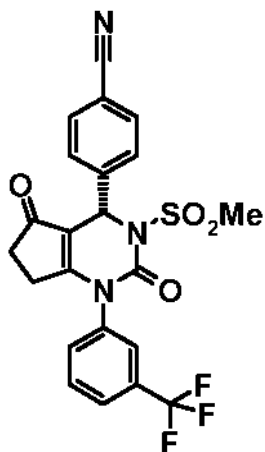


5 (R)-4-(3-(Metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzotrile

Rendimiento 65 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 476$; Tiempo de retención: 2,25 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_15_MeOH_DEA).

10

EJEMPLO 9B

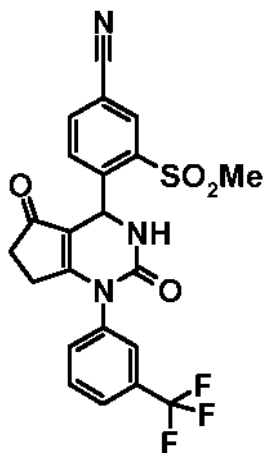


15 (S)-4-(3-(Metilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzotrile

Rendimiento 71 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 476$; Tiempo de retención: 3,04 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IB_15_MeOH_DEA).

20

EJEMPLO 10



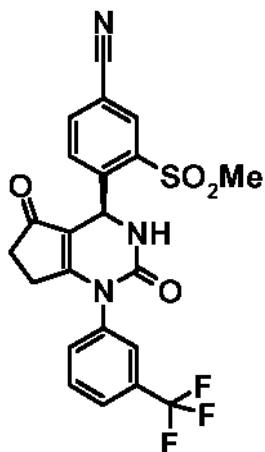
5 4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(metil-sulfonil)benzonitrilo

10 En una atmósfera de argón, una mezcla de 4-(4-bromo-2-(metilsulfonil)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona (intermedio 8, 110 mg, 0,21 mmol), cianuro de cinc (32 mg, 0,27 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg, 21 μ mol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se filtró. El precipitado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 8:2 a 3:7 de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 40 mg; espectro de masas de IEN: $[M+H]^+$ = 476; Tiempo de retención HPLC: 0,94 min (Z017_S04).

15 EJEMPLOS 10A Y 10B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 10

20 Los enantiómeros de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo racémico (ejemplo 10, 1,82 g, 3,83 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 μ m, 15 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 120 bar).

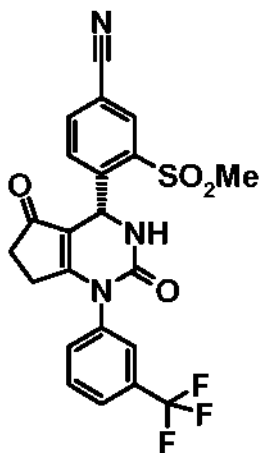
EJEMPLO 10A



25 (S)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metil-sulfonil)benzonitrilo

30 Rendimiento 620 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 476; Tiempo de retención: 2,52 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_20_MeOH_DEA).

EJEMPLO 10B

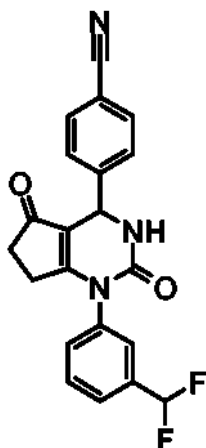


5 (R)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

Rendimiento 554 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 476$; Tiempo de retención: 2,78 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IB_20_MeOH_DEA).

10

EJEMPLO 11

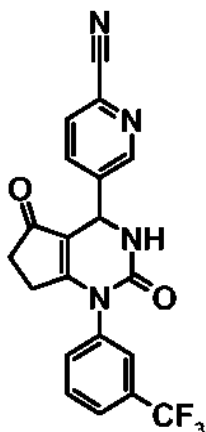


15 4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1N-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo

En una atmósfera de argón, a mezcla de 4-(4-bromofenil)-1-(3-(difluorometil)-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona (intermedio 6, 159 mg, 367 μmol), cianuro de cinc (73 mg, 620 μmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (42 mg, 37 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 7:3 de ciclohexano/ acetato de etilo a acetato de etilo). Rendimiento: 82 mg; espectro de masas de IEN: $[M+H]^+ = 380$; Tiempo de retención HPLC: 0,49 min (X012_S01).

25

EJEMPLO 12

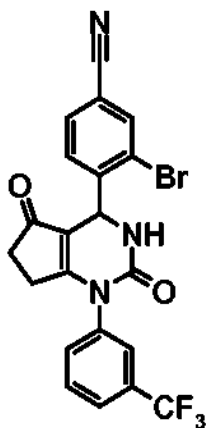


5 5-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)picolinonitrilo

En una atmósfera de argón, una mezcla de 4-(6-cloropiridin-3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona (intermedio 11, 120 mg, 294 μmol), cianuro de cinc (59 mg, 0,50 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (34 mg, 29 μmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se calentó a 110 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 10 mg; espectro de masas de IEN $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$; Tiempo de retención HPLC: 0,50 min (V012_S01).

EJEMPLO 13

15

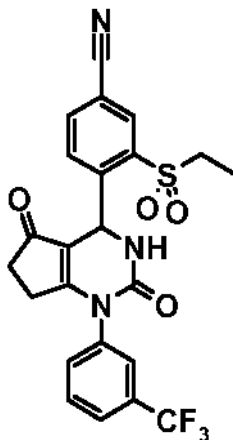


3-Bromo-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

20 Se añadió trietilamina (0,43 ml, 3,0 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-bromobenzonitrilo (intermedio 20, 5,90 g, 12,1 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (2,46 g, 15,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (700 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 5,45 g. Espectro de masas de IEN: $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 476$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 478$; Tiempo de retención HPLC: 1,10 min (X011_S01).

25

EJEMPLO 14



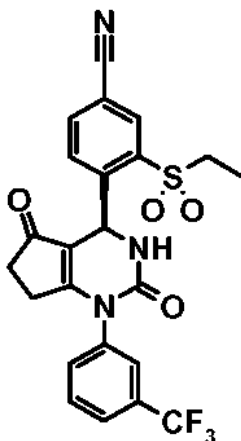
5 4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo

Se añadió trietilamina (125 μ l, 0,89 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo (intermedio 20,2, 1,78 g, 3,56 mmol) y 1,1'-
 10 carbonildiimidazol (720 mg, 4,45 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trató con agua (20 ml). El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 1,61 g. Espectro de masas de IEN: $[M+H]^+ = 490$; Tiempo de retención HPLC: 0,56 min (X012_S01).

EJEMPLOS 14A Y 14B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 14

15 Los enantiómeros de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H- ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo racémico (ejemplo 14, 48 mg, 98 μ mol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 μ m, 20 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 150 bar).

20 EJEMPLO 14A

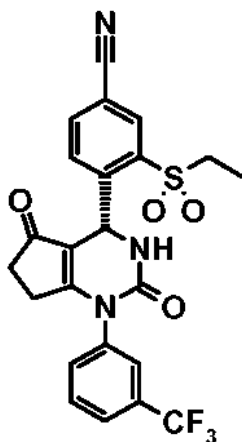


25 (S)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo

Rendimiento: 16 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 490$; Tiempo de retención: 2,28 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_20_MeOH_DEA).

30

EJEMPLO 14B

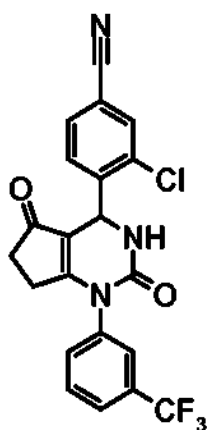


- 5 (R)-4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(etil-sulfonil)benzonitrilo

Rendimiento: 16 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 490; Tiempo de retención: 2,82 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IB_20_MeOH_DEA).

10

EJEMPLO 15



- 15 3-Cloro-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Se añadió trietilamina (0,38 ml, 2,70 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 4-(amino(5-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenilamino)ciclopent-1-enil)metil)-3-clorobenzonitrilo (intermedio 20.1, 660 mg, 1,34 mmol basado en una pureza del 90 %) y 1,1'-carbonildiimidazol (270 mg, 1,68 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron. La capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 290 mg. Espectro de masas de IEN: $[M+H]^+$ = 432; Tiempo de retención HPLC: 0,61 min (X012_S01).

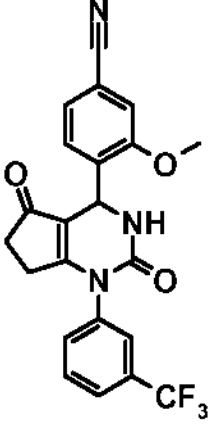
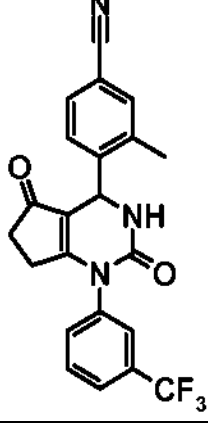
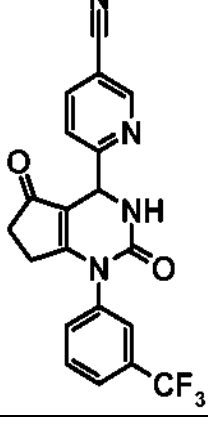
20

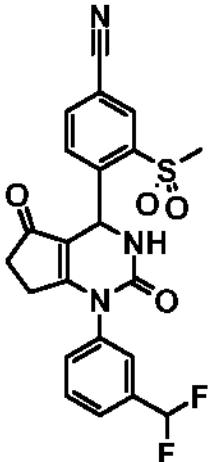
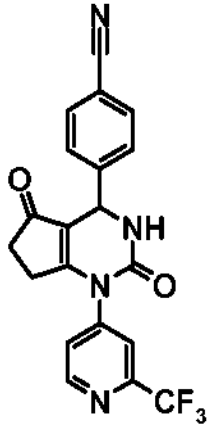
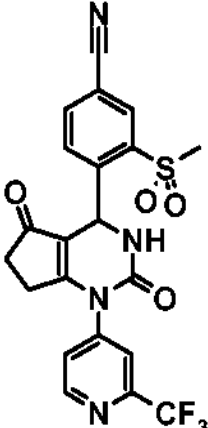
EJEMPLOS 15.1 - 15.7

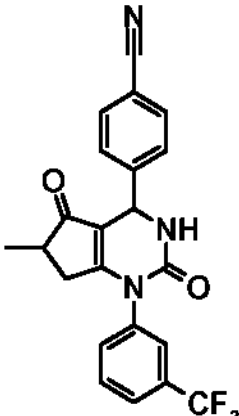
Los siguientes ejemplos de la Tabla 7 se prepararon de manera análoga a 3-cloro-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 15), usando el material de partida adecuado y el método de purificación que se indica en la tabla (Método A: Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %; Método B: Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %; Método C: Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido fórmico).

30

TABLA 7

Ejemplo	Material de partida	Estructura	Método de purificación	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
15.1	Intermedio 20.3		A	428	0,59	X012_S01
15.2	Intermedio 20.4		A	412	0,60	X012_S01
15.3	Intermedio 20.6		B	399	0,51	X011_S03

Ejemplo	Material de partida	Estructura	Método de purificación	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
15.4	Intermedio 20.7		B	458	0,91	Z018_S04
15.5	Intermedio 20.8		C	399	0,91	Z018_S04
15.6	Intermedio 20.9		B	477	0,90	Z018_S04

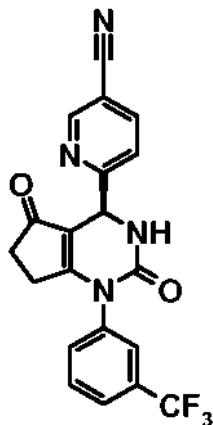
Ejemplo	Material de partida	Estructura	Método de purificación	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
15.7	Intermedio 24		A	412	0,63	X012_S01

EJEMPLOS 15,3A Y 15,3B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 15.3

5 Los enantiómeros de 6-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)nicotinonitrilo racémico (ejemplo 15,3, 650 mg, 1,63 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 μm, 25 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 150 bar).

EJEMPLO 15.3A

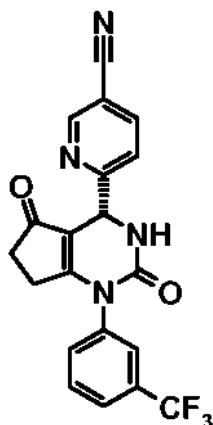
10



(S)-6-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)nicotinonitrilo

15 Rendimiento: 140 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 399; Tiempo de retención: 3,24 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IB_25_MeOH_NH3).

EJEMPLO 15.3B



- 5 (R)-6-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)nicotinitrilo

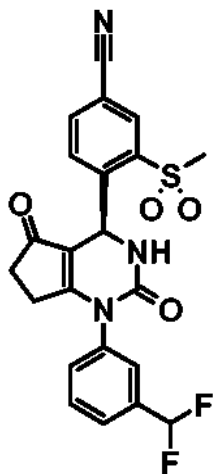
Rendimiento: 130 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 399; Tiempo de retención: 2,66 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_25_MeOH_NH3).

- 10 EJEMPLOS 15.4A Y 15.4B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 15.4

Los enantiómeros de 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo racémico (ejemplo 15.4, 27 mg, 59 μ mol) se separan por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 20 x 250 mm, 5 μ m, 30 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 120 bar).

15

EJEMPLO 15.4A



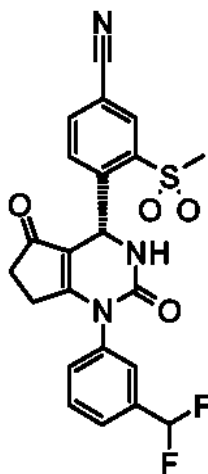
20

(S)-4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metil-sulfonyl)benzonitrilo

Rendimiento: 10 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 458; Tiempo de retención: 2,37 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IA_30_MeOH_NH3).

25

EJEMPLO 15.4B

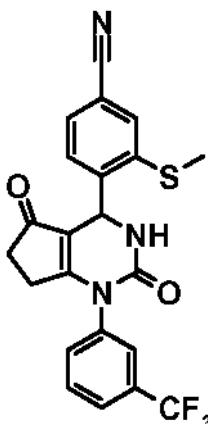


- 5 (R)-4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metil-sulfonyl)benzonitrilo

Rendimiento: 10 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 458$; Tiempo de retención: 3,00 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IA_30_MeOH_NH3).

10

EJEMPLO 16

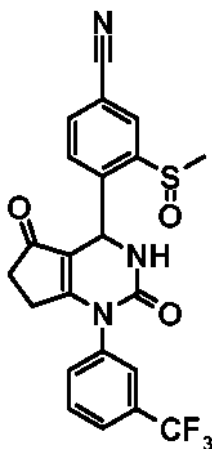


- 15 4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metiltio)benzonitrilo

En una atmósfera de argón, una mezcla de 4-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,5-diona (intermedio 25, 1,74 g, 2,8 mmol basado en una pureza del 80 %), cianuro de cinc (430 mg, 3,64 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (323 mg, 0,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) se calentó a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentra a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 1,09 g. Espectro de masas de IEN: $[M+H]^+ = 444$; Tiempo de retención HPLC: 0,58 min (X011_S03).

25

EJEMPLO 17



5 4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-(metil-sulfinil)benzonitrilo

Se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (77 %, 390 mg, 1,74 mmol), a temperatura ambiente, a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metil)benzonitrilo (ejemplo 16, 776 mg, 1,75 mmol) en diclorometano y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de 1:1 de ciclohexano/acetato de etilo a acetato de etilo. Rendimiento: 527 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 460; Tiempo de retención HPLC: 0,48 min (diastereómero de elusión temprana), 0,49 (diastereómero de elusión tardía) (X012_S01).

15 EJEMPLOS 17A Y 17B: DIASTEREÓMEROS DEL EJEMPLO 17

Los diastereómeros de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfinil)benzonitrilo (ejemplo 17, 35 mg) se separaron por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %).

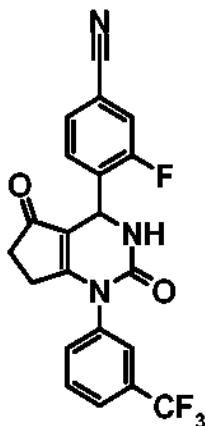
Ejemplo 17A:

25 Rendimiento: 11 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 460; Tiempo de retención HPLC: 0,48 min (diastereómero de elusión temprana) (X012_S01).

Ejemplo 17B:

30 Rendimiento: 7 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 460; Tiempo de retención HPLC: 0,50 min (diastereómero de elusión tardía) (X012_S01).

EJEMPLO 18



35

4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo

Etapa 1:

5 4-(Cloro(isocianato)metil)-3-fluorobenzonitrilo

Se añadió pentacloruro de fósforo (9,63 g, 46,2 mmol) a una mezcla de (4-ciano-2-fluorofenil)metilenedicarbamato de dietilo (intermedio 26, 6,50 g, 21,0 mmol) en tolueno (25,0 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. El tolueno se evaporó y después la mezcla se purificó por destilación a presión reducida. La primera fracción (aprox. 35 °C, aprox. 0,2 mbar) se descartó. La segunda fracción (aprox. 112 °C, aprox. 0,1 mbar) se recogió. Rendimiento: 1,90 g.

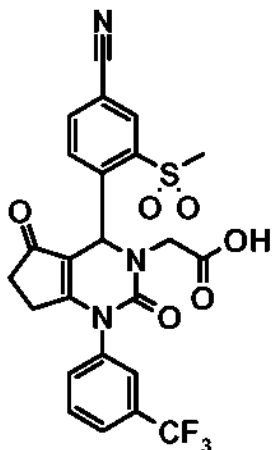
Etapa 2:

15 4-(2,5-Dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*N*-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo

Una solución de 4-(cloro(isocianato)metil)-3-fluorobenzonitrilo (Etapa 1, 3,05 g, 14,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió a una solución de 3-(3-(trifluorometil)-fenilamino)ciclopent-2-enona (3,50 g, 14,5 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 474 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 416; Tiempo de retención HPLC: 0,94 min (Z017_S04). LB5FAI00917

EJEMPLO 19

25

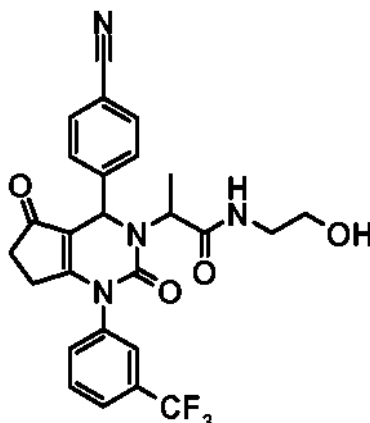


Ácido 2-(4-(4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*,4*H*,5*H*)-il)acético

30 Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 10,0 ml, 10,0 mmol) a una solución de 2-(4-(4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*,4*H*,5*H*)-il)acetato de etilo (intermedio 29, 1,80 g, 3,20 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otra porción de solución acuosa de hidróxido sódico (4,0 M, 2,0 ml, 8,0 mmol) y metanol (5,0 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso (1,0 M, 10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 229 mg; espectro de masas de IEN: [M+H]⁺ = 534; Tiempo de retención HPLC: 0,96 min (Z018_S04).

40

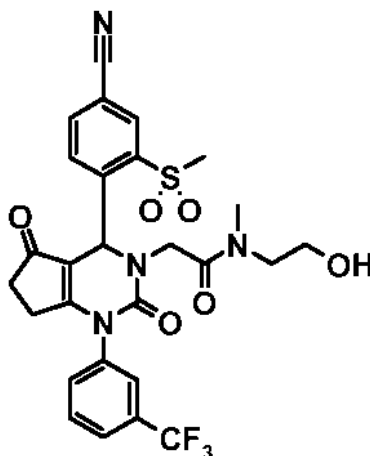
EJEMPLO 20



- 5 2-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)propanamida

Una solución de ácido 2-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)propanoico (intermedio 28, 40 mg, 85 μ mol) y trietilamina (45 μ l, 0,32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se trató con tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (27 mg, 85 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió etanolamina (12 μ l, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con *N,N*-dimetilformamida y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 37 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 513; Tiempo de retención HPLC: 0,81 min (Z018_S04).

15 EJEMPLO 21



- 20 2-(4-(4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)-(2-hidroxi-etil)-*N*-metil-acetamida

Una solución de ácido 2-(4-(4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)acético (ejemplo 19, 23 mg, 43 μ mol) y trietilamina (18 μ l, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se trató con tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio (13 mg, 43 μ mol). Después de 5 min, se añadió 2-(metil-amino)etanol (10 μ l, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 15 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 591; Tiempo de retención HPLC: 0,89 min (Z011_S03).

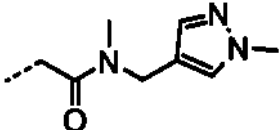
30 EJEMPLOS 22.1 - 22.9

Los siguientes ejemplos de la Tabla 8 se prepararon de manera análoga a 2-(4-(4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il)-*N*-(2-hidroxi-etil)-*N*-metilacetamida (ejemplo 21), usando la amina adecuada como reactivo.

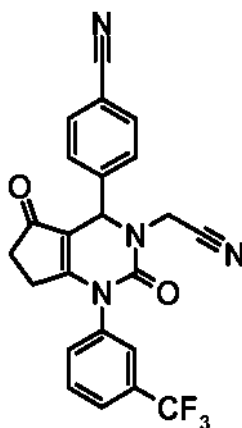
35

TABLA 8

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
22.1		561	0,81	005_CA01
22.2		573	0,81	005_CA01
22.3		587	0,84	005_CA01
22.4		599	0,87	005_CA01
22.5		603	0,80	005_CA01
22.6		605	0,83	005_CA01
22.7		605	0,82	005_CA01
22.8		631	0,85	005_CA01

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
22.9		641	0,79	005_CA01

EJEMPLO 22



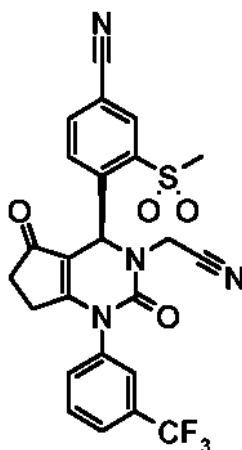
5

4-(3-(Cianometil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 11 mg, 0,29 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1,40 mg, 96 μmol) en acetonitrilo (3,0 ml). Después de 20 min, se añadió 2-yodoacetnitrilo (7 μl, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 11 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 437; Tiempo de retención HPLC: 0,63 min (X012_S01).

15

EJEMPLO 23



(S)-4-(3-(Cianometil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,30 mmol) a una solución de (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 10A, 50 mg, 105 μmol) en tetrahydrofurano (3,0 ml). Después de 20 min, se añadió 2-yodoacetnitrilo (8 μl, 0,11 mmol).

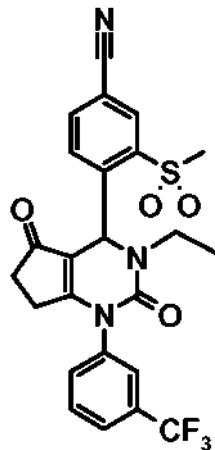
25

Después de 2 h, se añadió una segunda porción de 2-yodoacetnitrilo (8 μl, 0,11 mmol). Después de 2 h, se añadió una tercera porción de 2-yodoacetnitrilo (8 μl, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se trató con acetonitrilo y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al

0,1 %). Rendimiento: 8 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 515; Tiempo de retención HPLC: 1,01 min (Z018_S04).

EJEMPLO 24

5



4-(3-Etil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

10

Se añadió bromoetano (20 μ l, 0,27 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 10, 60 mg, 0,11 mmol basado en una pureza del 90 %) y carbonato de cesio (74 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 23 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 504; Tiempo de retención HPLC: 0,86 min (005_CA01).

15

EJEMPLOS 24.1 - 24.6


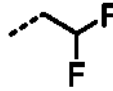

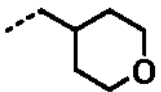
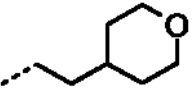
20

Los siguientes ejemplos de la Tabla 9 se prepararon de manera análoga a 4-(3-etil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 24), sustituyendo el bromoetano con el reactivo de alquilación adecuado y usando el método de purificación indicado en la tabla (Método A: Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %; Método B: Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃; Método C: Waters Xbridge™-Phenyl, gradiente de metanol en agua, TFA al 0,1 %).

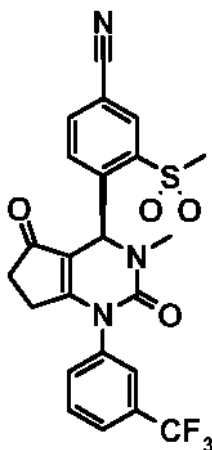
25

TABLA 9

Ejemplo	R ³	Método de purificación	EM $[M+H]^+$	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
24.1		C	534	0,97	Z018_S04

Ejemplo	R ³	Método de purificación	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
24.2		A	534	0,84	005_CA01
24.3		A	540	1,07	Z018_S04
24.4		A	548	0,86	005_CA01
24.5		A	574	1,05	Z018_S04
24.6		B	588	0,87	003_CA04

EJEMPLO 25

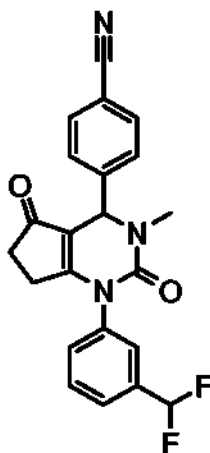


5

(S)-4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

- 10 Una solución de (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 10A, 50 mg, 0,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) se trató con diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 63 μ l, 0,12 mmol) y yoduro de metilo (9 μ l, 0,14 mmol). Después de 20 min, la mezcla se diluyó con acetonitrilo y se purificó por HPLC de fase inversa (Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 15 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 490; Tiempo de retención HPLC: 1,00 min (Z017_S04).
- 15

EJEMPLO 26



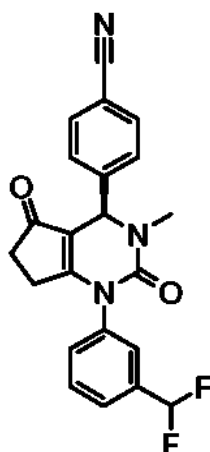
5 4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1N-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 13 mg, 0,32 mmol) a una solución de 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)- 2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 11, 100 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano. Después de 20 min, se añadió yoduro de metilo (22 μ l, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 55 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 394; Tiempo de retención HPLC: 0,74 min (005_CA01).

EJEMPLOS 26A Y 26B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 26

Los enantiómeros de 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo racémico (ejemplo 26, 50 mg, 0,13 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 20 x 250 mm, 5 μ m, 20 % de MeOH + NH₃ 20 mM en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 150 bar).

EJEMPLO 26A

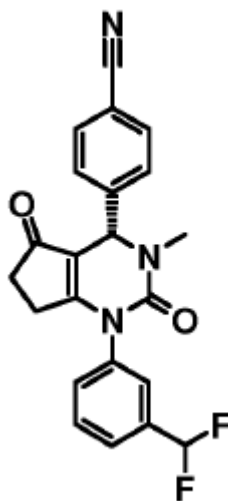


25 (R)-4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimiento 23 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 394; Tiempo de retención: 2,03 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IA_20_MeOH_NH3).

30

EJEMPLO 26B



5 (S)-4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Rendimiento 23 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 394$; Tiempo de retención: 2,62 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IA_20_MeOH_NH3).

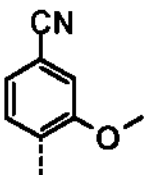
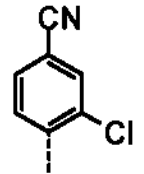
10 EJEMPLOS 26.1 - 26.4

Los siguientes ejemplos de la Tabla 10 se prepararon de manera análoga a 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo 26), usando el material de partida adecuado como se indica en la tabla y sustituyendo tetrahidrofurano con acetonitrilo como disolvente.

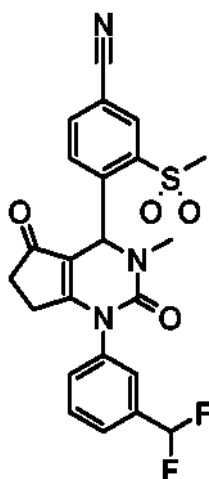
15

TABLA 10

Ejemplo	Material de partida	R ¹	EM $[M+H]^+$	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
26.1	ejemplo 15.3		413	0,58	X011_S03
26.2	ejemplo 15.2		426	0,61	X012_S01

Ejemplo	Material de partida	R ¹	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
26.3	ejemplo 15.1		442	0,64	X012_S01
26.4	ejemplo 15		446	0,61	X012_S01

EJEMPLO 27



5

4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

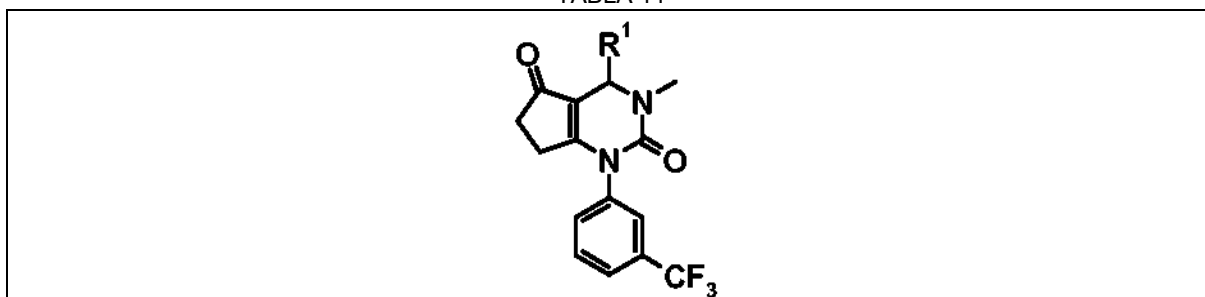
10 Se añadió yoduro de metilo (15 μ l, 0,24 mmol) a una solución de 4-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 15,4, 69 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (98 mg, 0,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 19 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 472; Tiempo de retención HPLC: 0,97 min (Z018_S04).

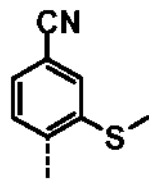
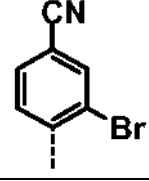
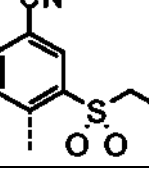
15

EJEMPLOS 27.1 - 27.3

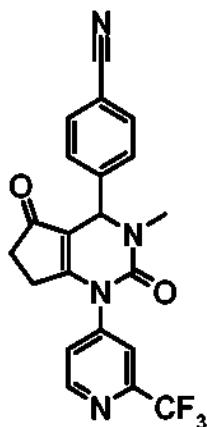
20 Los siguientes ejemplos de la Tabla 11 se prepararon de manera análoga a 4-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-3-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 27), usando el material de partida adecuado que se indica en la tabla.

TABLA 11



Ejemplo	Material de partida	R ¹	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
27.1	ejemplo 16		458	1,04	Z017_S04
27.2	ejemplo 13		490, 492	1,18	V011_S01
27.3	ejemplo 14		504	0,62	X012_S01

EJEMPLO 28



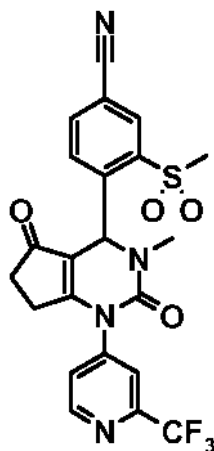
5

4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

10 Se añadió carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 15,5, 50 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió yoduro de metilo (28 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 43 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 413; Tiempo de retención HPLC: 0,78 min (005_CA01).

15

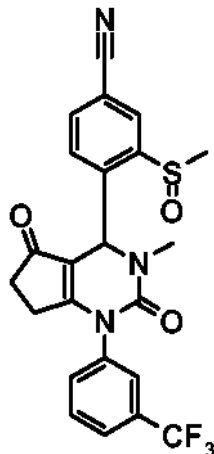
EJEMPLO 29



- 5 4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

Se añadió yoduro de metilo (2 M en metil *tert*-butil éter, 63 μ l, 0,13 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 15,6, 50 mg, 0,11 mmol) y carbonato de cesio (68 mg, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 39 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 491; Tiempo de retención HPLC: 0,97 min (Z018_S04).

- 15 EJEMPLOS 30A Y 30B: DIASTEREÓMEROS DEL EJEMPLO 30



- 20 4-(3-Metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfinil)benzonitrilo

Una solución de 4-(3-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilitio)benzonitrilo (ejemplo 27,1, 20 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se trató con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (77 %, 10 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %), con lo cual se separaron los dos diastereómeros de 4-(3-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfinil)benzonitrilo.

Ejemplo 30A:

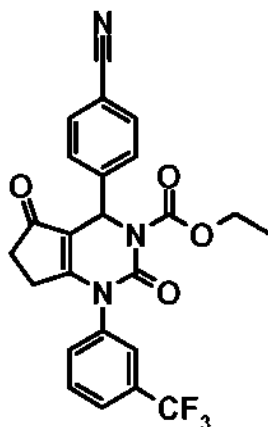
30 Rendimiento: 9 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 474; Tiempo de retención HPLC: 0,94 min (diastereómero de elusión temprana) (Z018_S04).

Ejemplo 30B:

Rendimiento: 8 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 474; Tiempo de retención HPLC: 0,96 min (diastereómero de elusión tardía) (Z018_S04).

5

EJEMPLO 31



10 4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de etilo

Una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il}benzocitrilo (ejemplo 1,40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (70 μ l, 0,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,11 mmol). Se añadió cloroformiato de etilo (11 μ l, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Todos los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 46 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 470; Tiempo de retención HPLC: 0,90 min (Z011_S03).

15

20 EJEMPLOS 31.1 - 31.3

Los siguientes compuestos de la Tabla 12 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de etilo (ejemplo 31), reemplazando cloroformiato de etilo por el cloroformiato adecuado.

25

TABLA 12

Ejemplo	R ³	EM $[M+H]^+$	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
31.1		484	0,94	Z011_S03

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
31.2		500	0,88	Z011_S03
31.3		548	0,87	Z018_S04

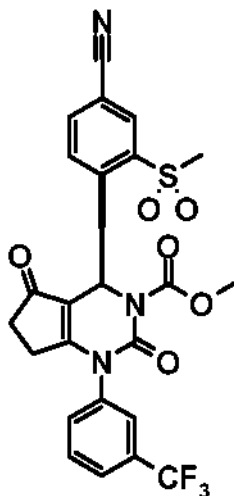
EJEMPLOS 32.1 - 32.4

- 5 Los siguientes compuestos de la Tabla 13 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de metilo (ejemplo 8), reemplazando cloroformiato de metilo por el cloroformiato adecuado como reactivo.

TABLA 13

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
32.1		534	0,59	X011_S03
32.2		548	0,62	X011_S03
32.3		578	0,60	X011_S03
32.4		532	0,70	X012_S01

EJEMPLO 33

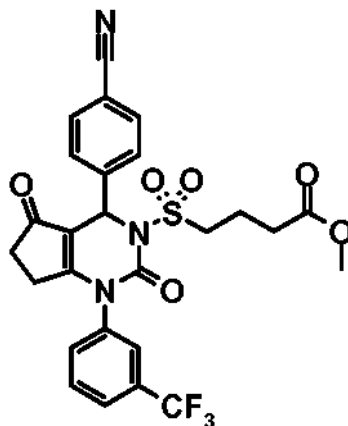


- 5 4-(4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de (S)-metilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de etilo (ejemplo 31, 110 mg, 0,23 mmol), usando (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (ejemplo 10A) como material de partida y sustituyendo cloroformiato de etilo con cloroformiato de metilo. Rendimiento: 76 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 534; Tiempo de retención HPLC: 1,01 min (Z018_S04).

EJEMPLO 34

15

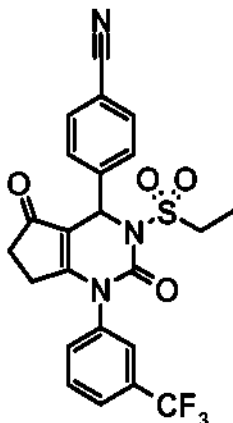


- 20 4-(4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-ilsulfonil)butanoato de metilo

Una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1,70 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (150 μ l) se trató con hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 28 mg, 0,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió 4-(clorosulfonil)butanoato de metilo (106 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y *N,N*-dimetilformamida, y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™- C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 48 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 562; Tiempo de retención HPLC: 0,95 min (Z018_S04).

25

EJEMPLO 35

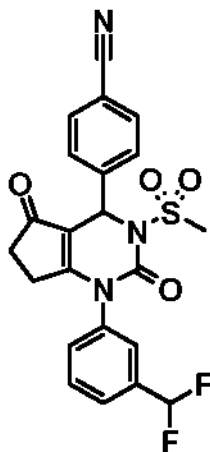


5 4-(3-(Etilsulfonil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H,4H,5H)-il-sulfonil)butanoato de metilo (ejemplo 34), sustituyendo 4-(clorosulfonil)butanoato con cloruro de etanosulfonilo. Rendimiento: 11 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 490$;

10 Tiempo de retención HPLC: 0,94 min (Z018_S04).

EJEMPLO 36

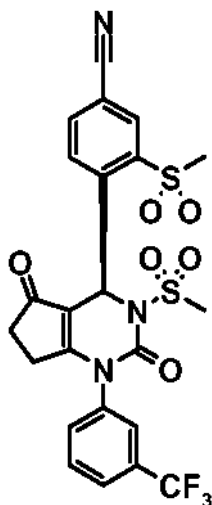


15 4-(1-(3-(Difluorometil)fenil)-3-(metilsulfonil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Se añadió 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 11, 100 mg, 0,26 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 30 mg, 0,74 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml). Después de 10 min, se añadió cloruro de metanosulfonilo (42 μ l, 0,55 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (0,5 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 74 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+ = 458$; Tiempo de retención HPLC: 0,76 min (005_CA01).

25

EJEMPLO 37



- 5 3-(Metilsulfonyl)-4-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

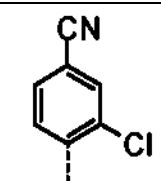
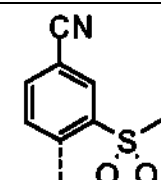
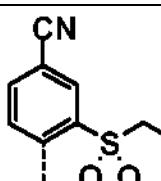
Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 20 mg, 0,50 mmol) a una solución de (S)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 10A, 100 mg, 0,18 mmol basado en una pureza del 85 %) en tetrahidrofurano (4,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió cloruro de metanosulfonylo (29 μ l, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 76 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 554; Tiempo de retención HPLC: 0,57 min (X012_S01).

EJEMPLOS 37.1 - 37.4

Los siguientes ejemplos de la Tabla 14 se prepararon de manera análoga a 3-(metilsulfonyl)-4-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 37), usando el material de partida adecuado que se indica en la tabla.

TABLA 14

Ejemplo	Material de partida	R ¹	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
37.1	ejemplo 15.2		490	0,67	X012_S01

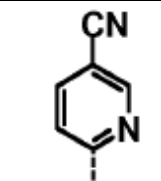
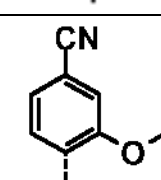
Ejemplo	Material de partida	R ¹	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
37.2	ejemplo 15		510	0,66	X012_S01
37.3	ejemplo 10		554	0,57	X012_S01
37.4	ejemplo 14		568	0,59	X012_S01

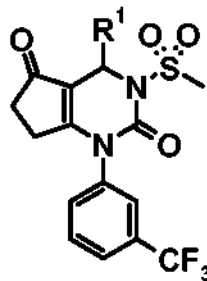
EJEMPLOS 38.1 - 38.2

- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 15 se prepararon de manera análoga a 3-(metilsulfonyl)-4-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclo-penta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 37), usando el material de partida adecuado como se indica en la tabla y reemplazando tetrahidrofurano por acetonitrilo como disolvente.

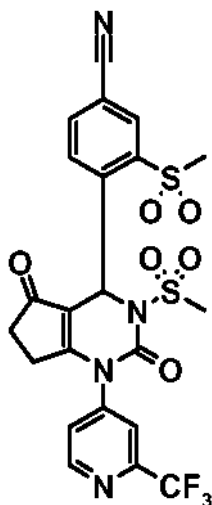
10

TABLA 15

Ejemplo	Material de partida	R ¹	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
38.1	ejemplo 15.3		477	0,61	X011_S03
38.2	ejemplo 15.1		506	0,65	X012_S03



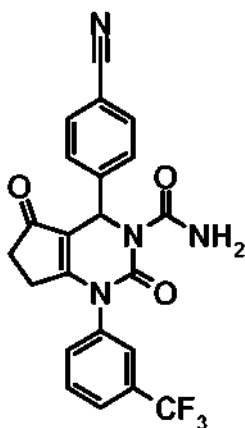
EJEMPLO 39



- 5 3-(Metilsulfonyl)-4-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1N-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

Se añadió 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 15,6, 150 mg, 0,32 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 35 mg, 0,88 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml). Después de 10 min, se añadió cloruro de metanosulfonylo (49 µl, 0,63 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se purificó por HPLC de fase inversa (primera purificación: Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %; segunda purificación: Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 20 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 555; Tiempo de retención HPLC: 0,90 min (Z011_S03).

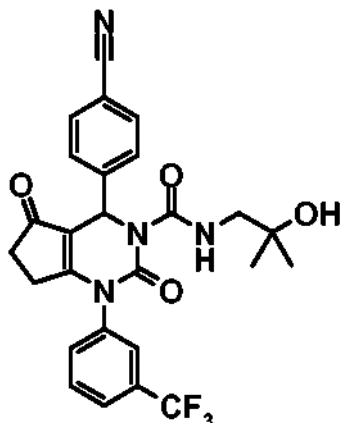
EJEMPLO 40



- 20 4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

Una solución de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermedio 4, 25 mg, 45 µmol) en acetonitrilo (1,0 ml) se trató con carbonato de amonio (9 mg, 90 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 3 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 441; Tiempo de retención HPLC: 0,65 min (X018_S01).

EJEMPLO 41



- 5 4-(4-Cianofenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

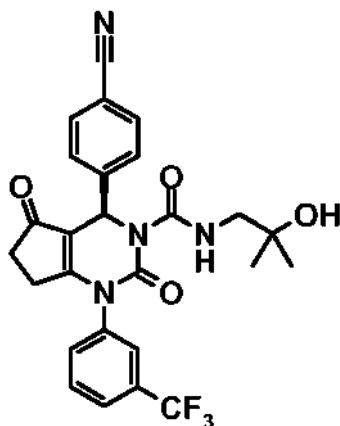
Una solución de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermedio 4, 250 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se trató con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (80 mg, 0,90 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters Xbridge™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, 0,1 % de NH₃). Rendimiento: 179 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 513; Tiempo de retención HPLC: 0,86 min (Z011_S03).

EJEMPLOS 41A Y 41B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 41

15 Los enantiómeros de 4-(4-cianofenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida racémica (ejemplo 41, 179 mg, 0,35 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 20 x 250 mm, 5 μm, 20 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 150 bar).

20

EJEMPLO 41A

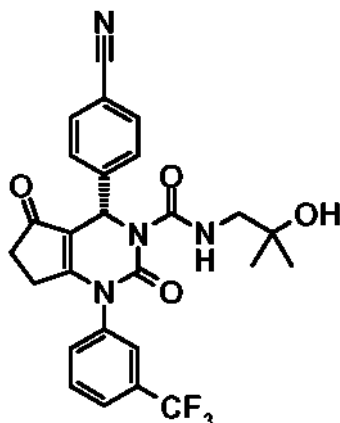


- 25 (*R*)-4-(4-Cianofenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

Rendimiento: 50 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 513; Tiempo de retención: 2,3 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IA-20- MeOH_DEA).

30

EJEMPLO 41B



- 5 (S)-4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

Rendimiento: 47 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 513; Tiempo de retención: 4,1 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IA_20_MeOH_DEA).

10

EJEMPLOS 41.1 - 41.31

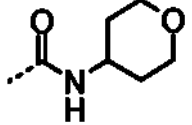
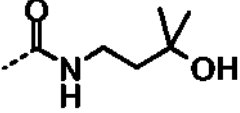
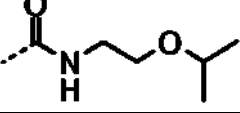
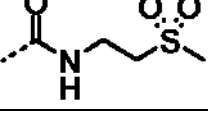
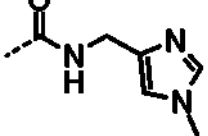
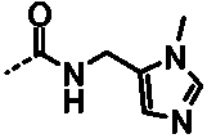
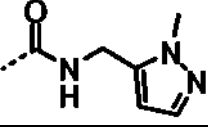
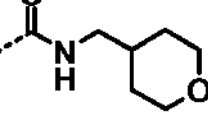
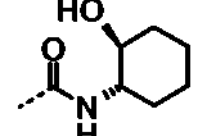
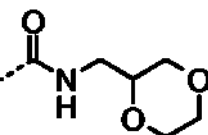
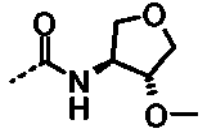
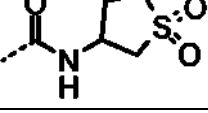
Los siguientes ejemplos de la Tabla 16 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 41), usando la amina adecuada como reactivo.

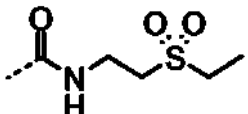
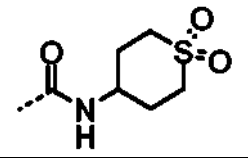
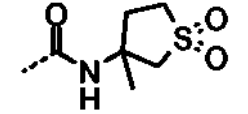
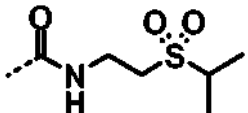
15

TABLA 16

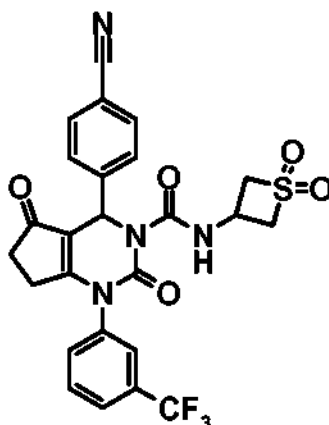
Ejemplo	R ³	EM $[M+H]^+$	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
41.1		499	0,52	002_CA07
41.2		499	0,52	002_CA07
41.3		499	0,53	002_CA07

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
41.4		499	0,53	002_CA07
41.5		511	0,53	002_CA07
41.6		511	0,56	002_CA07
41.7		511	0,89	Z11S_03
41.8		511	0,86	Z11S_03
41.9		513	0,60	002_CA07
41.10		513	0,54	002_CA07
41.11		522	0,55	002_CA07
41.12		523	0,59	002_CA07
41.13		525	0,90	Z11S_03
41.14		525	0,59	002_CA07
41.15		525	0,59	002_CA07

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
41.16		525	0,57	002_CA07
41.17		527	0,88	Z011_S03
41.18		527	0,62	002_CA07
41.19		529	0,65	002_CA03
41.20		535	0,52	002_CA07
41.21		535	0,51	002_CA07
41.22		535	0,54	002_CA07
41.23		539	0,58	002_CA07
41.24		539	0,89	005_CA01
41.25		541	0,56	002_CA07
41.26		541	0,89	Z011_S03
41.27		559	0,89	Z018_S04

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
41.28		561	0,54	002_CA07
41.29		573	0,85	Z011_S03
41.30		573	0,57	001_CA07
41.31		575	0,56	002_CA07

EJEMPLO 42



5

4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-3-il)-1-(3-(trifluorometil)-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*N*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

10

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (170 µl, 1,00 mmol), 4-dimetilaminopiridina (34 mg, 0,28 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (56 mg, 0,28 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]-pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1, 100 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió clorhidrato de 1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-3-amina (59 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 73 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 545; Tiempo de retención HPLC: 0,81 min (005_CA01).

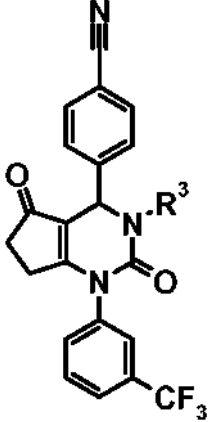
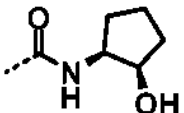
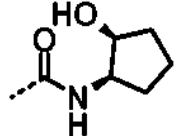
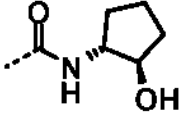
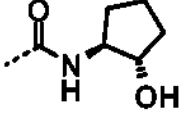
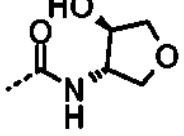
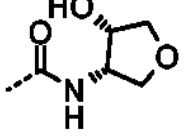
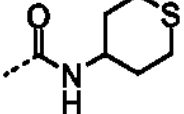
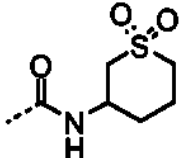
15

EJEMPLOS 42.1 - 42.8

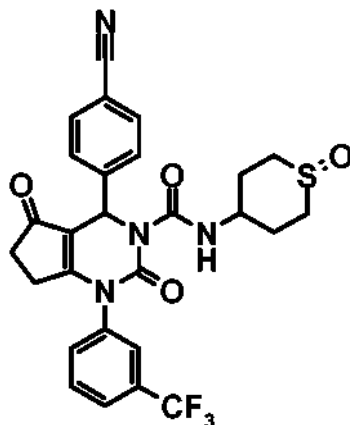
20

Los siguientes ejemplos de la Tabla 17 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(1,1-dioxo-1λ⁶-tietan-3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 42), usando la amina adecuada como reactivo.

TABLA 17

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
				
42.1		525	0,85	005_CA01
42.2		525	0,86	005_CA01
42.3		525	0,86	005_CA01
42.4		525	0,85	005_CA01
42.5		527	0,53	Z006_U01
42.6		527	0,98	Z018_S04
42.7		541	1,14	Z018_S04
42.8		573	1,02	Z018_S04

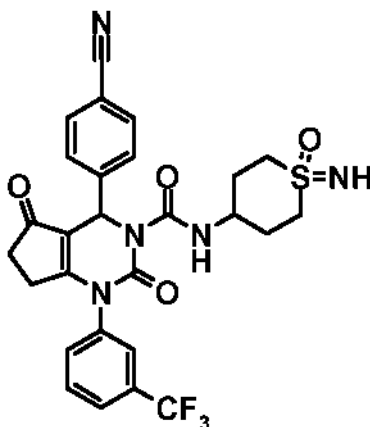
EJEMPLO 43



- 5 4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

Una solución de 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 42,7, 94 mg, 0,18 mmol) en etanol (1,0 ml) se enfrió a -78 °C con un baño de acetona/hielo seco. Se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (36 %, 87 μ l, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió metiltrióxorenio (VII) (1 mg, 4 μ mol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió otra porción de metiltrióxorenio (VII) (1 mg, 4 μ mol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de hidrogenosulfato potásico (10 %, 0,5 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se filtró. El precipitado se disolvió en *N,N*-dimetilformamida y la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 40 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 557; Tiempo de retención HPLC: 0,96 min (Z018_S04).

EJEMPLO 44



- 20 4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(1-imino-1-oxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida
- 25 Se añadió 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 43, 40 mg, 72 μ mol) a una solución de O-mesitileno-sulfonilhidroxilamina (66 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 9 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 572; Tiempo de retención HPLC: 0,90 min (Z018_S04).

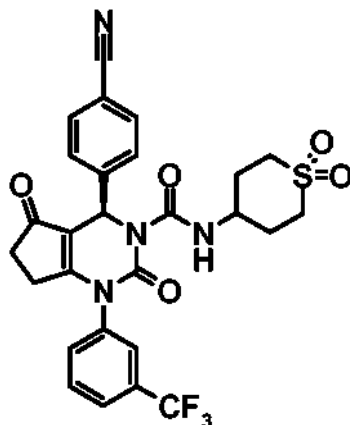
EJEMPLOS 45.1 - 45.6

- 35 Los siguientes ejemplos de la Tabla 18 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 41), usando 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxilato de (*R*)-4-nitrofenilo (intermedio 30.1) como material de partida y la amina adecuada como reactivo.

TABLA 18

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
45.1		480	0,82	005_CA01
45.2		481	0,90	005_CA01
45.3		505	0,88	005_CA01
45.4		525	1,06	Z018_S04
45.5		527	0,99	Z018_S04
45.6		545	1,01	Z018_S04

EJEMPLO 46



- 5 (R)-4-(4-Cianofenil)-2,5-dioxo-N-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (137 μl, 0,81 mmol), 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (45 mg, 0,22 mmol) a una solución de (R)-4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1A, 80 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 1,1-dioxotetrahidro-2H-tiopiran-4-amina (74 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 72 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 573; Tiempo de retención HPLC: 1,01 min (Z018_S04).

15

EJEMPLOS 47.1 - 47.21

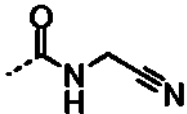
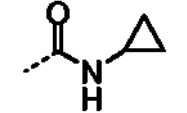
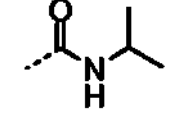
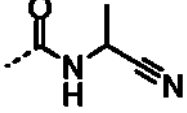
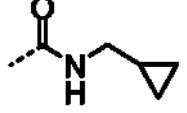
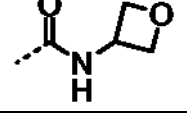
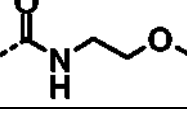
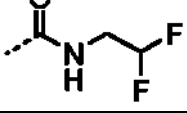
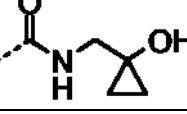
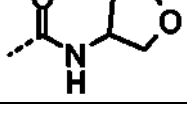
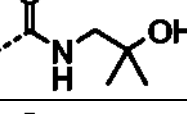
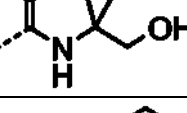
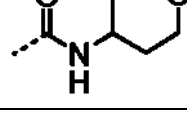
Los siguientes ejemplos de la Tabla 19 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 41,0), usando 4-(4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de (S)-4-nitrofenilo (intermedio 20.2) como material de partida y la amina adecuada como reactivo.

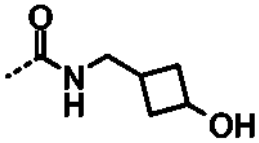
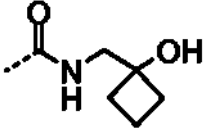
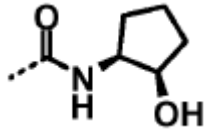
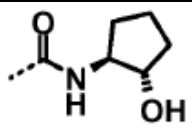
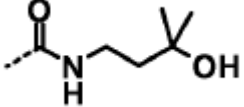
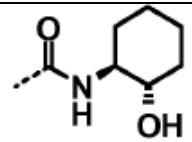
20

TABLA 19

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
47.1		533	0,72	002_CA03
47.2		547	0,76	002_CA03

25

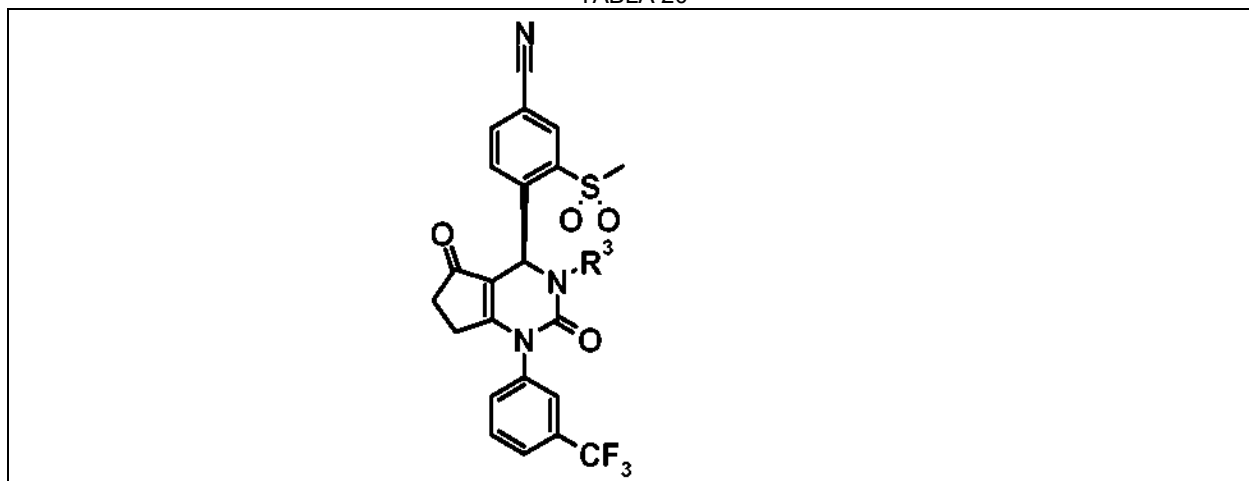
Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
47.3		558	1,00	Z018_S04
47.4		559	1,06	Z018_S04
47.5		561	0,67	X012_S01
47.6		572	1,05	Z018_S04
47.7		573	1,10	Z018_S04
47.8		575	0,99	Z018_S04
47.9		577	1,03	Z018_S04
47.10		583	1,05	Z018_S04
47.11		589	1,00	Z018_S04
47.12		589	1,02	Z018_S04
47.13		591	1,00	Z018_S04
47.14		591	1,02	Z018_S04
47.15		603	1,03	Z018_S04

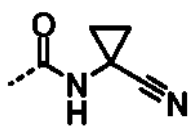
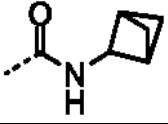
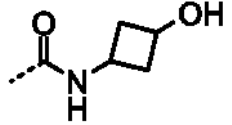
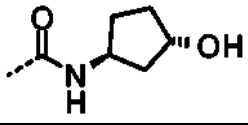
Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
47.16		603	0,98	Z018_S04
47.17		603	1,02	Z018_S04
47.18		603	1,03	Z018_S04
47.19		603	1,02	Z018_S04
47.20		605	1,01	Z018_S04
47.21		617	1,05	Z018_S04

EJEMPLOS 48.1 - 48.4

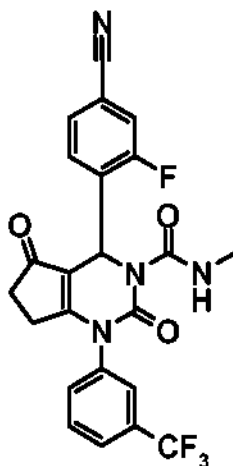
Los siguientes ejemplos de la Tabla 20 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-*N*-(1,1-dioxo-1λ⁶-tietra-*N*-3-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 42), usando 4-(4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxilato de (*S*)-4-nitrofenilo (intermedio 30.2) como material de partida y la amina adecuada como reactivo.

TABLA 20



Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
48.1		584	1,09	Z018_S04
48.2		585	1,15	Z018_S04
48.3		589	0,97	Z018_S04
48.4		603	0,99	Z018_S04

EJEMPLO 49



5

4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

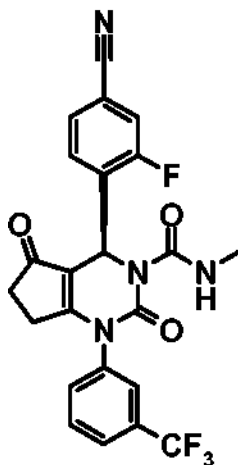
10 Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (23 mg, 0,11 mmol) a una solución de 4-(2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-fluorobenzonitrilo (ejemplo 18, 43 mg, 0,10 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (70 μ l, 0,41 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió otra porción de cloroformiato de 4-nitrofenilo (50 mg, 0,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (30 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió metilamina (2,0 M en tetrahidrofurano, 155 μ l, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa (Waters SunFire™-C₁₈, gradiente de acetonitrilo en agua, TFA al 0,1 %). Rendimiento: 27 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 473; Tiempo de retención HPLC: 0,59 min (001_CA07).

20 EJEMPLOS 49A Y 49B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 49

Los enantiómeros de 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida racémica (ejemplo 49, 24 mg, 0,05 mmol) se separaron por cromatografía preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IA, 2 x 20 x 250 mm, 5 μ m, 15 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 120 bar).

25

EJEMPLO 49A

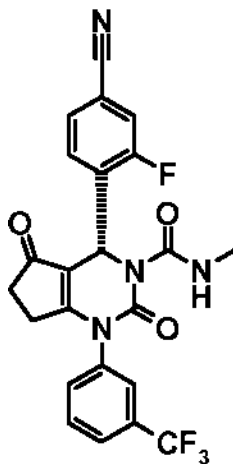


- 5 (S)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

Rendimiento: 10 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 473; Tiempo de retención: 2,85 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IA- 15_MeOH_DEA).

10

EJEMPLO 49B



- 15 (R)-4-(4-Ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

Rendimiento: 10 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 473; Tiempo de retención: 3,72 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IA_15_MeOH_DEA).

20

EJEMPLOS 49.1 - 49.3

Los siguientes ejemplos de la Tabla 21 se prepararon de manera análoga a 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]-pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 49), sustituyendo metilamina con la amina adecuada como reactivo.

25

TABLA 21

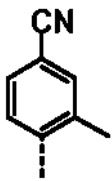
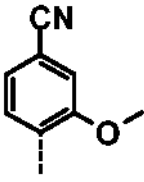
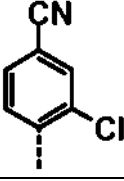
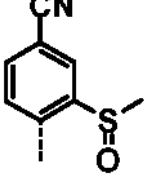
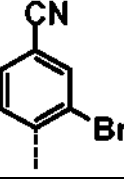
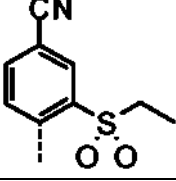
Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
49.1		487	0,80	002_CA03
49.2		517	1,06	Z018_S04
49.3		565	0,71	002_CA03

EJEMPLOS 50.1 - 50.7

- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 22 se prepararon de manera análoga a 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 49), usando el material de partida adecuado como se indica en la tabla.

TABLA 22

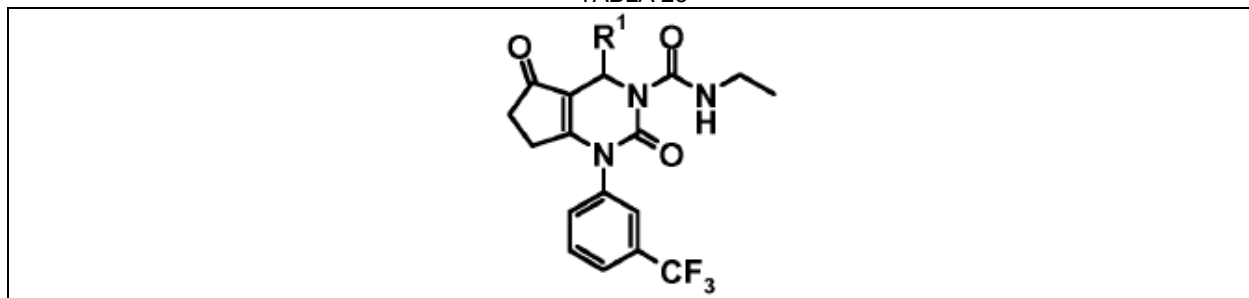
Ejemplo	Material de partida	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
50.1	ejemplo 15.3		456	0,61	X011_S03

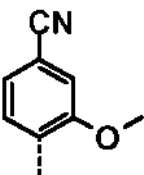
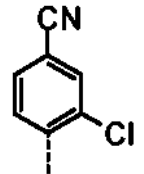
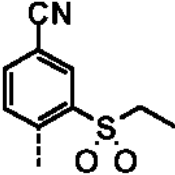
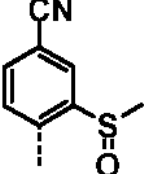
Ejemplo	Material de partida	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
50.2	ejemplo 15.2		469	0,87	005_CA01
50.3	ejemplo 15.1		485	0,71	X012_S01
50.4	ejemplo 15		489	0,76	X012_S01
50.5	ejemplo 17		517	0,97	Z017_S04
50.6	ejemplo 13		533, 535	0,64	X012_S01
50.7	ejemplo 14		547	0,69	X012_S01

EJEMPLOS 51.1 - 51.4

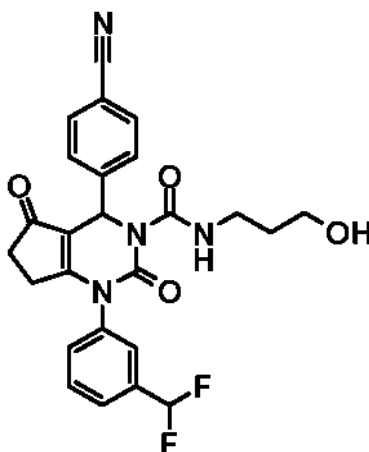
- 5 Los siguientes Ejemplos de la Tabla 23 se prepararon de manera análoga a 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 49), usando el material de partida adecuado como se indica en la tabla y la amina adecuada como reactivo.

TABLA 23



Ejemplo	Material de partida	R ¹	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención	Método de HPLC
51.1	ejemplo 15.1		485	0,71	X012_S01
51.2	ejemplo 15		503	0,68	X012_S01
51.3	ejemplo 14		561	0,65	X012_S01
51.4	ejemplo 17		531	1,04	Z018_S04

EJEMPLO 52



5

4-(4-Cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-N-(3-hidroxiopropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 49), usando 4-(1-(3-(difluorometil)fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 11, 100 mg, 0,26 mmol) como material de partida y reemplazando metilamina por 3-aminopropanol. Rendimiento: 70 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 481; Tiempo de retención HPLC: 0,71 min (005_CA01).

15

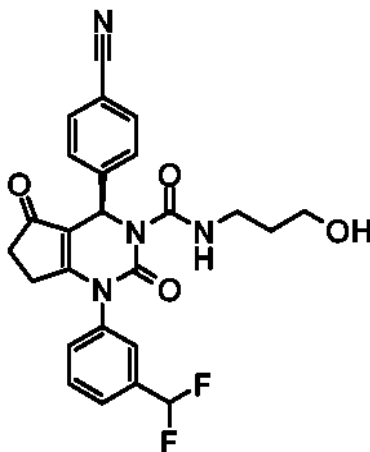
EJEMPLOS 52A Y 52B: ENANTIÓMEROS DEL EJEMPLO 52

Los enantiómeros de 4-(4-cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-N-(3-hidroxiopropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida racémica (ejemplo 52, 67 mg, 0,14 mmol) se separaron por cromatografía

preparativa de fluidos supercríticos sobre una fase quiral (Daicel Chiralpak IB, 20 x 250 mm, 5 µm, 50 % de MeOH + 0,2 % de dietilamina en CO₂ supercrítico, 40 °C, contrapresión de 120 bar).

EJEMPLO 52A

5

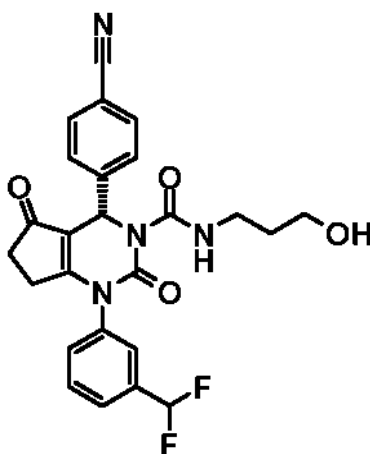


(*R*)-4-(4-Cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-*N*-(3-hidroxiopropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

10 Rendimiento: 29 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 481; Tiempo de retención: 1,28 min (enantiómero de elusión temprana) (I_IB_40_MeOH_DEA).

EJEMPLO 52B

15



(*S*)-4-(4-Cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-*N*-(3-hidroxiopropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida

20 Rendimiento: 28 mg; espectro de masas de IEN $[M+H]^+$ = 481; Tiempo de retención: 4,31 min (enantiómero de elusión tardía) (I_IB_40_MeOH_DEA).

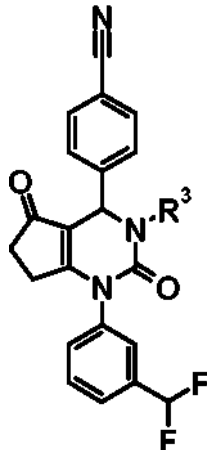
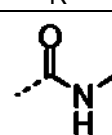
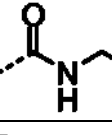
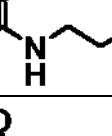
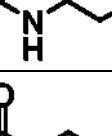
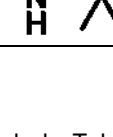
EJEMPLOS 52.1 - 52.5

25

Los siguientes ejemplos de la Tabla 24 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-1-(3-(difluorometil)fenil)-*N*-(3-hidroxiopropil)-2,5-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 52), reemplazando 3-aminopropanol por la amina adecuada como reactivo.

30

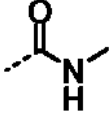
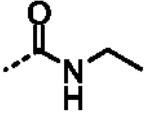
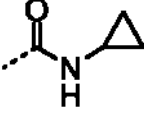
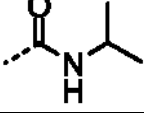
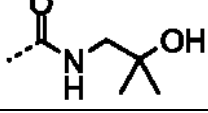
TABLA 24

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
				
52.1		437	0,97	Z017_S04
52.2		451	0,73	002_CA03
52.3		467	0,63	002_CA03
52.4		481	0,71	002_CA03
52.5		495	0,79	005_CA01

EJEMPLOS 53.1 - 53.5

- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 25 se prepararon de manera análoga a 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 49), usando 4-(1-(3-(difluorometil)-fenil)-2,5-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 15,4) como material de partida y empleando la amina adecuada como reactivo.

TABLA 25

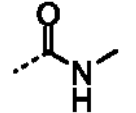
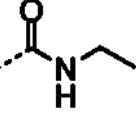
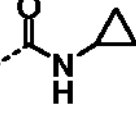
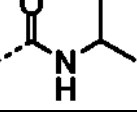
Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
53.1		515	0,97	Z018_S04
53.2		529	0,69	002_CA03
53.3		541	1,01	Z018_S04
53.4		543	0,73	002_CA03
53.5		573	0,95	Z018_S04

EJEMPLOS 54.1 - 54.4

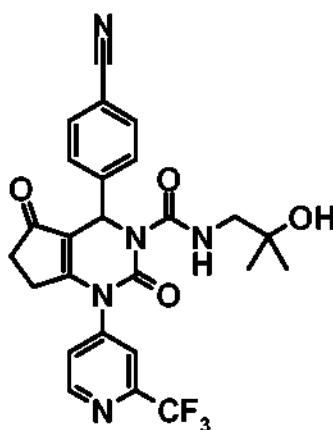
- 5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 26 se prepararon de manera análoga a 4-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 41), usando 4-nitrofenilo 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato (intermedio 30,3) como material de partida y empleando la amina adecuada como reactivo.

10

TABLA 26

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
54.1		456	1,00	Z018_S04
54.2		470	1,04	Z018_S04
54.3		482	1,05	Z018_S04
54.4		484	1,09	Z018_S04

EJEMPLO 55



5

4-(4-Cianofenil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida

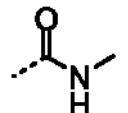
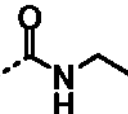
10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxamida (ejemplo 49), usando 4-(4-cianofenil)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-3(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (intermedio 30.3, 100 mg, 0,25 mmol) como material de partida y empleando 1-amino-2-metilpropan-2-ol como reactivo. Rendimiento: 60 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 514; Tiempo de retención HPLC: 0,97 min

15 (Z018_S04).

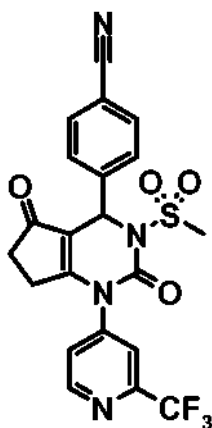
EJEMPLOS 56.1 - 56.2

5 Los siguientes ejemplos de la Tabla 27 se prepararon de manera análoga a 4-(4-ciano-2-fluorofenil)-*N*-metil-2,5-dioxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-3(2*H*)-carboxamida (ejemplo 49), usando 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 15.6) como material de partida y empleando la amina adecuada como reactivo.

TABLA 27

Ejemplo	R ³	EM [M+H] ⁺	Tiempo de retención [min]	Método de HPLC
56.1		534	0,96	Z018_S04
56.2		548	1,00	Z018_S04

10 EJEMPLO 57

15 4-(3-(Metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-(metilsulfonyl)-4-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 39), usando 4-(2,5-dioxo-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 15.5, 60 mg, 0,15 mmol) como material de partida. Rendimiento: 30 mg; espectro de masas de IEN [M+H]⁺ = 477; Tiempo de retención HPLC: 0,99 min (Z018_S04).

EJEMPLOS

Otras características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de los siguientes ejemplos más detallados que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

5

ENSAYO DE ELASTASA NEUTRÓFILA HUMANA

Materiales: Se adquirió elastasa neutrófila humana de Calbiochem (Cat. N.º: 324681) y el sustrato de elastasa MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC de Bachem (Cat. N.º: I-1270). Todos los otros materiales fueron de la más alta calidad disponible en el mercado.

10

Se usaron los siguientes tampones: Tampón de compuesto: Tris 100 mM, NaCl 500 mM, ajustado a pH 7,5; Tampón de ensayo: Tris 100 mM, NaCl 500 mM, ajustado a pH 7,5, conteniendo BSA al 0,01 %.

15

Condiciones de ensayo: Los compuestos de ensayo se prediluyeron en DMSO y posteriormente en tampón de compuesto (5 % de DMSO final). Se mezclaron 5 µl de estas diluciones de compuesto con 10 µl de elastasa neutrófila (9 ng/ml en tampón de ensayo) en una OptiPlate negra de 384 pocillos (Perkin Elmer, N.º de cat.: 6007270) y se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 10 µl de solución de sustrato en tampón de ensayo (concentración final 250 µM) y las placas se incubaron durante 60 min a temperatura ambiente. Después de la inactivación de la enzima, se midieron intensidades de fluorescencia a una excitación de 380 nm y longitudes de onda de emisión de 460 nm.

20

Cada placa contenía pocillos con un control de valor alto (DMSO+enzima+sustrato) y pocillos con un control de valor bajo (DMSO+enzima inactivada+sustrato). Se estimaron valores de CI₅₀ usando una curva de respuesta de concentración sigmoide con pendiente variable. Las medias de valores bajos se tomaron como 0 %, las medias de valores altos como 100 %. Los valores de CI₅₀ del compuesto seleccionado en el ensayo de elastasa neutrófila se enumeran en la Tabla 28.

25

TABLA 28

Ejemplo	CI ₅₀ [nM]
1	33,3
1A	11,5
1B	8040
2	6,4
2A	2,4
3	17,0
4	10,9
5	11,2
6	3,0
6.1	15,7
6.2	5,8
6.3	3,7
6.4	10,9
6.5	1,1
6.6	2,2
6.7	13,8
6.8	15,8
6.9	3,5
6.10	3,8
6.11	3,9
6.12	3,8
6.13	3,6
6.14	6,0
6.15	3,3
6.16	11,6
6.17	6,3
6.18	18,7
6.19	2,7
6.20	9,1
6.21	3,4
6.22	11,8
6.23	15,7
6.24	9,5
6.25	6,0

Ejemplo	CI ₅₀ [nM]
6.26	10,0
6.27	18,6
6.28	23,1
6.29	22,6
6.30	3,4
6.31	21,2
6.32	9,7
6.33	6,5
6.34	17,3
6.35	17,0
6.36	13,3
6.37	3,9
6.38	1,7
6.39	20,7
6.40	6,8
6.41	8,3
6.42	8,7
6.43	2,9
6.44	9,7
6.45	14,3
6.46	2,9
7	123,7
7.1	< 1
7.1A	< 1
7.1B	621,5
7.2	< 1
7.2A	< 1
7.2B	550,0
7.3	< 1
7.4	< 1
7.5	1,4
7.6	< 1
7.7	1,2
7.8	< 1

ES 2 629 023 T3

7.9	< 1
7.10	< 1
7.11	< 1
8	4.0
9	5.1
9A	3.0
9B	3180
10	5.8
10A	2.6
10B	98.4
11	37.4
12	201.0
13	17.9
14	4.7
14A	1.2
14B	33
15	30.1
15.1	42.1
15.2	28.6
15.3	106.3
15.3A	31.5
15.3B	1720
15.4	9.7
15.4A	2.9
15.4B	57.7
15.5	109.5
15.6	43.6
15.7	66.0
16	14.9
17A	8.1
17B	9.4
18	44.2
19	1.3
20	9.1
21	< 1
22	25.6
22.1	1.1
22.2	< 1
22.3	< 1
22.4	< 1
22.5	1.0
22.6	1.2
22.7	< 1
22.8	< 1
22.9	2.0
23	3.4
24	1.6
24.1	< 1
24.2	1.1
24.3	2.7
24.4	1.0
24.5	1.7
24.6	< 1
25	< 1
26	9.4
26A	2.4
26B	3410
26.1	26.8
26.2	6.4
26.3	9.5
26.4	26.2
27	1.9
27.1	4.6

27.2	7.1
27.3	1.2
28	36.7
29	4.2
30A	1.3
30B	2.0
31	4.2
31.1	2.6
31.2	6.7
31.3	2.6
32.1	< 1
32.2	< 1
32.3	< 1
32.4	14.7
33	< 1
34	3.2
35	2.7
36	7.2
37	< 1
37.1	3.7
37.2	9.3
37.3	1.9
37.4	1.7
38.1	37.7
38.2	34.1
39	7.0
40	2.2
41	1.4
41A	< 1
41B	40.4
41.1	< 1
41.2	1.0
41.3	< 1
41.4	< 1
41.5	< 1
41.6	< 1
41.7	< 1
41.8	1.4
41.9	< 1
41.10	< 1
41.11	1.1
41.12	89.5
41.13	< 1
41.14	< 1
41.15	< 1
41.16	< 1
41.17	< 1
41.18	1.1
41.19	< 1
41.20	1.7
41.21	1.5
41.22	< 1
41.23	< 1
41.24	< 1
41.25	1.5
41.26	< 1
41.27	< 1
41.28	< 1
41.29	< 1
41.30	< 1
41.31	< 1
42	< 1
42.1	< 1

42.2	2.9
42.3	< 1
42.4	< 1
42.5	< 1
42.6	< 1
42.7	< 1
42.8	< 1
43	< 1
44	< 1
45.1	< 1
45.2	< 1
45.3	< 1
45.4	< 1
45.5	< 1
45.6	< 1
46	< 1
47.1	< 1
47.2	< 1
47.3	< 1
47.4	< 1
47.5	< 1
47.6	< 1
47.7	< 1
47.8	< 1
47.9	< 1
47.10	< 1
47.11	< 1
47.12	< 1
47.13	< 1
47.14	< 1
47.15	< 1
43.16	< 1
47.17	< 1
47.18	< 1
47.19	< 1
47.20	< 1
47.21	< 1
48.1	< 1
48.2	< 1
48.3	< 1
48.4	< 1

49	1.8
49A	< 1
49B	173.3
49.1	1.2
49.2	1.3
49.3	1.0
50.1	4.0
50.2	< 1
50.3	1.7
50.4	1.2
50.5	< 1
50.6	1.2
50.7	< 1
51.1	1.0
51.2	< 1
51.3	< 1
51.4	< 1
52	< 1
52 A	< 1
52B	618.6
52.1	1.1
52.2	< 1
52.3	< 1
52.4	< 1
52.5	< 1
53.1	< 1
53.2	< 1
53.3	< 1
53.4	< 1
53.5	< 1
54.1	4.9
54.2	3.3
54.3	1.5
54.4	2.4
55	6.1
56.1	< 1
56.2	< 1
57	34.9

ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBIDORA DE ELASTASA DE NEUTRÓFILO EN PLASMA HUMANO

5 La sangre citrada de donantes humanos sanos se mezcla con una suspensión de zimosano y se incuba a temperatura ambiente. Esto lleva a la estimulación de los neutrófilos y la liberación de elastasa de neutrófilo en el plasma. La sangre estimulada se centrifuga para generar el plasma enriquecido en elastasa de neutrófilo.

Preparación de la solución de trabajo de zimosano:

10 El zimosano (100 mg) se mezcla con solución salina (10 ml al 0,9 %) y se almacenó a 4 °C durante hasta una semana (nota: el zimosano no se disuelve en la solución salina y se usa como una suspensión).

Estimulación de la sangre completa:

- 15
- Se toma una única muestra de sangre de 45 ml en un tubo de 50 ml que contiene citrato (5 ml al 3,13 %) y el tubo se invierte 4 veces con cuidado.
 - Inmediatamente después del muestreo de sangre, se añadió la solución de trabajo de zimosano (5 ml).
 - Tras la adición de la solución de trabajo de zimosano, los tubos se tapan, se mezclan con cuidado y se incuban a 22 °C durante 15 minutos en un agitador a 20 rpm.
- 20
- Se crean alícuotas de 10 ml tras el período de incubación.
 - Se centrifugan los tubos de 15 ml a 800 g durante 15 minutos a 4 °C en una centrifuga Jouan.
 - Se recolecta el plasma y se preparan alícuotas de 1-5 ml.

- Se almacena el plasma a -80 °C.

Se incuban diversas concentraciones del inhibidor de elastasa de neutrófilo con plasma. Posteriormente, la actividad enzimática se mide usando el sustrato fluorogénico MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (Bachem N.º de Cat.: I-1270, concentración de sustrato: 250 µM, a pH 7,5, tampón TRIS 25 mM, NaCl 250 mM) de manera análoga a la descrita para el ensayo de neutrófilos humanos. Se genera una curva de respuesta a la dosis para calcular la CE₅₀ del inhibidor. El análisis de los datos se realiza mediante el cálculo del porcentaje de fluorescencia en presencia de un compuesto de ensayo en comparación con la fluorescencia del control del vehículo tras restar la fluorescencia de fondo: Un inhibidor de la enzima elastasa de neutrófilo dará valores entre el control del 100 % (sin inhibición) y el control del 0 % (inhibición completa). El desplazamiento del plasma humano de los compuestos seleccionados se puede calcular usando la siguiente ecuación:

$$\text{Desplazamiento del plasma humano} = (\text{CE}_{50} \text{ en ensayo de plasma humano}) / (\text{CI}_{50} \text{ en ensayo de elastasa de neutrófilo humano})$$

Los valores de CE₅₀ de los compuestos seleccionados en el ensayo de plasma humano descrito anteriormente se enumeran en la Tabla 29.

TABLA 29

Ejemplo	CE ₅₀ [µM]	Ejemplo	CE ₅₀ [µM]
1A	0,022	47.5	0,001
6.2	0,004	47.4	<0,001
6.3	0,004	50.3	0,013
7.3	0,002	22	0,023
7.5	0,001	45.4	0,002
7.6	0,001	26.1	0,013
7.9	0,001	50.1	0,016
35	0,007	23	<0,001
9A	0,002	53.3	<0,001
7.2A	0,001	53.4	<0,001
31	0,014	45.5	<0,001
52.1	<0,001	33	<0,001
52.3	<0,001	54.2	<0,001
41.17	0,006	52.5	0,001
41.1	0,001	29	0,001
41.5	0,002	49A	0,004
41.1	0,003	24.1	0,002
41.16	0,002	14A	0,001
52.2	0,001	24	0,002
41.4	0,002	30B	0,002
10A	0,001	30A	0,001
25	0,001	15.4A	0,002
47.2	<0,001	26A	0,002
7.1A	0,002	19	0,002
47.1	<0,001	21	0,001
49.3	0,007	55	0,003
41A	<0,001	2A	0,003
46	0,001	22.4	<0,001
52 A	<0,001	ejemplo 8A	
42.3	0,005	desvelado en el	
42.4	0,012	documento WO	
42.6	0,001	2005/082863	0,079
37.2	0,017		

En comparación con el derivado de metilcetona acíclica (ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863), el ejemplo 1A de la cetona cíclica presenta un valor de CE₅₀ significativamente más bajo, es decir, una potencia mejorada de manera significativa, en el ensayo de plasma humano descrito anteriormente. Además, el ejemplo 1A presenta un desplazamiento del plasma humano de menos de 2 que es significativamente más bajo que el desplazamiento del plasma humano para el ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863 y probablemente se atribuye a una unión reducida a las proteínas de plasma humano. Esta observación es sorprendente, dado que el ejemplo 1A se diferencia del ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863 solo por una única unión carbono-carbono.

ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE ESTABILIDAD METABÓLICA CON MICROSOMAS DE HÍGADO HUMANO

5 La degradación metabólica del compuesto de ensayo se ensaya a 37 °C con grupos de microsomas de hígado humano. El volumen de incubación final de 100 µl por punto de tiempo contiene tampón TRIS a pH 7,6 (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM) proteína microsomal (1 mg/ml) y el compuesto de ensayo a una concentración final de 1 µM. Tras un corto período de preincubación a 37 °C, se inician las reacciones mediante la adición de beta-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida (NADPH, 1 mM) y se finalizan mediante la transferencia de una alícuota a acetonitrilo tras diferentes puntos de tiempo. Además, la degradación independiente de NADPH se controla en incubaciones sin NADPH, se termina en el último punto temporal. El porcentaje de compuesto de ensayo restante tras la incubación independiente de NADPH se refleja mediante el parámetro c(control) (estabilidad metabólica). Las incubaciones interrumpidas se sedimentan mediante centrifugación (5 minutos a 10.000 g). Se ensayó una alícuota del sobrenadante mediante LC-MS/MS para la cantidad de compuesto original.

10 La semivida (t_{1/2} INVITRO) se determina mediante la pendiente de la representación semilogarítmica del perfil concentración-tiempo. La eliminación intrínseca (EL_INTRÍNSECA) se calcula considerando la cantidad de proteína en la incubación:

$$EL_INTRÍNSECA [\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg proteína}] = (\ln 2 / (\text{semivida} [\text{min}] * \text{contenido en proteína} [\text{mg}/\text{ml}])) * 1.000.$$

20 Los valores de semivida (t_{1/2} INVITRO) de los compuestos seleccionados en el ensayo de estabilidad metabólica descrito anteriormente se enumeran en la Tabla 30.

TABLA 30

Ejemplo	t _{1/2} INVITRO [min]
1A	>130
6.3	>130
7.3	>130
7.6	>130
35	>130
9A	>130
7.2A	>130
31	>130
52.1	>130
52.3	>130
41.17	>130
41.1	>130
41.1	>130
41.16	>130
52.2	>130
41.4	>130
10A	>130
25	>130
47.2	>130
7.1A	>130
47.1	>130
49.3	>130
41A	>130
46	>130
52 A	>130
22.4	>130
42.3	>130
42.4	>130
14	>130
47.5	>130
37.4	>130

Ejemplo	t _{1/2} INVITRO [min]
47.4	>130
50.3	>130
22	>130
45.4	>130
26.1	>130
23	>130
15.4	>130
53.3	>130
53.4	>130
45.5	>130
33	>130
15.6	>130
54.2	>130
52.5	>130
29	>130
49A	>130
24.1	100
14A	>130
24	>130
30B	>130
30A	>130
15.4A	>130
26A	>130
19	>130
21	>130
55	>130
ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863	74

25 En comparación con el derivado de metilcetona acíclica (ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863), el ejemplo 1A de la cetona cíclica presenta una semivida mejorada, es decir, una estabilidad mejorada, en el ensayo de estabilidad metabólica descrito anteriormente. Esta observación es sorprendente, dado que el ejemplo 1A se diferencia del ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863 solo por una única unión carbono-carbono.

30

ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE ESTABILIDAD METABÓLICA CON HEPATOCITOS HUMANO

La degradación metabólica del compuesto de ensayo se ensaya en una suspensión de hepatocitos humanos. Los hepatocitos humanos (criopreservados de manera típica) se incuban en un sistema de tampón apropiado (por ejemplo, medio Eagle modificado de Dulbecco más 3,5 µg de glucagón / 500 ml, 2,5 mg de insulina / 500 ml y 3,75 mg / 500 ml de hidrocortisona) que contiene el 5 % del suero de la especie. Tras una (típicamente) preincubación de 30 minutos en un incubador (37 °C, CO₂ al 10 %), Se añaden 5 µl de solución de compuesto (80 µM; a partir de una solución madre de 2 mM en DMSO diluido a 1:25 con medio) en 395 µl de suspensión de hepatocitos (densidad celular en el intervalo de 0,25-5*10⁶ células/ml, típicamente, 1*10⁶ células/ml; concentración final del compuesto de ensayo 1 µM, concentración final de DMSO al 0,05 %). Las células se incuban durante seis horas (incubadora, agitador orbital) y las muestras (25 µl) se toman a 0, 0,5, 1,2, 4 y 6 horas. Las muestras se transfieren en acetonitrilo y se sedimentan mediante centrifugación (5 minutos). El sobrenadante se transfiere a una nueva placa de 96 pocillos profundos, se evapora con nitrógeno y se resuspende. La disminución del compuesto original se analiza mediante LC-MS/MS.

La eliminación intrínseca EL_INTRÍNSECA se calcula como sigue:

$$EL_INTRÍNSECA = Dosis / ABC = (C_0/DC) / (ABD + C_{ult}/k) * 1.000/60$$

(C₀: concentración inicial en la incubación [µM], DC: densidad celular de las células vitales [10⁶ células/ml], ABD: área bajo los datos [µM * h], C_{ult}: concentración del último punto de datos [µM], k: pendiente de la recta de regresión para la disminución original [h⁻¹])

La eliminación intrínseca hepática calculada *in vitro* se puede reescalar a la eliminación intrínseca hepática *in vivo* y usar para predecir la eliminación hepática en sangre *in vivo* (EL) mediante el uso de un modelo de hígado (modelo bien agitado):

$$EL_INTRÍNSECA_IN\ VIVO [ml/min/kg] = (EL_INTRÍNSECA [\mu l/min/10^6\ células] * hepatocelularidad [10^6\ células/g\ hígado] * factor\ del\ hígado [g/kg\ peso\ corporal]) / 1.000$$

$$EL [ml/min/kg] = EL_INTRÍNSECA_IN\ VIVO [ml/min/kg] * flujo\ sanguíneo\ hepático [ml/min/kg] / (EL_INTRÍNSECA_IN\ VIVO [ml/min/kg] + flujo\ sanguíneo\ hepático [ml/min/kg])$$

$$Q_h [\%] = EL [ml/min/kg] / flujo\ sanguíneo\ hepático [ml/min/kg]$$

(Hepatocelularidad, humano: 120*10⁶ células / g hígado; factor de hígado, humano: 25,7 g / kg de peso corporal; flujo sanguíneo, humano: 21 ml/(min * kg))

La eliminación (EL) en sangre *in vivo* hepática predicha de los compuestos seleccionados el ensayo de estabilidad metabólica descrito anteriormente. se enumera en la Tabla 31.

TABLA 31

Ejemplo	EL [ml/min/kg]
1A	6
6.2	6
6.3	4
7.3	7
9A	0
7.2A	0
41.17	3
41.1	2
52.2	3
41.4	5
10A	0
25	2
47.2	1
7.1A	3
47.1	0
49.3	0
41A	0
52A	8
42.4	0
42.6	5
14	4
50.1	1
23	0

Ejemplo	EL [ml/min/kg]
15.4	0
53.3	0
53.4	0
45.5	0
ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863	10

En comparación con el derivado de metilcetona acíclica (ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863), el ejemplo 1A de la cetona cíclica presenta eliminación reducida, es decir, una estabilidad mejorada, en el ensayo de estabilidad metabólica descrito anteriormente. Esta observación es sorprendente, dado que el ejemplo 1A se diferencia del ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863 solo por una única unión carbono-carbono.

ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DEL TRANSPORTE DEL FÁRMACO A TRAVÉS DE CÉLULAS CACO-2 HUMANAS

El ensayo proporciona información del potencial de un compuesto para atravesar la membrana celular, el grado de absorción oral, así como sobre si el compuesto es transportado activamente por transportadores de absorción y/o eflujo. Para la medición de la permeabilidad a través de células de carcinoma de colon de cáncer humano confluentes polarizadas, se usan como modelo de absorción *in vitro* las monocapas de células 2 (Caco-2) cultivadas sobre soportes de filtro permeables.

Los coeficientes de permeabilidad aparente (PE) de los compuestos entre las monocapas de Caco-2 se miden (a 37 °C y pH 7,2) en la dirección de transporte de apical a basal (AB) (absorbente) y de basal a apical (secretor). La permeabilidad AB (PEAB) representa la absorción del fármaco desde el intestino a la sangre y la permeabilidad BA (PEBA), la secreción de fármaco desde la sangre de vuelta al intestino, ambas mediante mecanismos de permeabilidad pasiva así como transporte activo mediados por transportadores de eflujo y absorción que se expresan en las células Caco-2. Los compuestos se asignan a clases de permeabilidad/absorción mediante la comparación de las permeabilidades AB con las permeabilidades AB de compuestos de referencia con permeabilidad *in vitro* y absorción oral en el ser humano conocidas. Las permeabilidades idénticas o similares en ambas direcciones de transporte indican permeación pasiva, puntos de permeabilidad vectorial para mecanismos de transporte activo adicionales. Una PEBA mayor que la PEAB sugiere la implicación de un transporte de eflujo apical (como P-gp) y/o un transportador de absorción basolateral; una PEAB mayor que la PEBA sugiere la implicación de un transportador de absorción apical (como PepT1) y/o transportador de eflujo basolateral (como MRP3). El transporte activo se satura en función de la concentración.

Las células Caco-2 ($1-2 \times 10^5$ células/cm² de área) se siembran en insertos filtrantes (policarbonato Costar transwell o filtros PET, 0,4 µm de tamaño de poro) y se cultivan (DME) durante 10 a 25 días. Los compuestos se disuelven en el disolvente apropiado (como DMSO, en soluciones madre de 1-20 mM). Las soluciones madre se diluyen con tampón HTP-4 (NaCl 128,13 mM, KCl 5,36 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1,8 mM, NaHCO₃ 4,17 mM, Na₂HPO₄·7H₂O 1,19 mM, NaH₂PO₄·H₂O 0,41 mM, HEPES 15 mM, glucosa 20 mM, a pH 7,2) para preparar las soluciones de transporte (típicamente, compuesto a 10 µM, concentración final de DMSO al 0,5 %). La solución de transporte (TL) se aplica al lado apical o basolateral donador para la medición de la permeabilidad A-B o B-A (3 réplicas del filtro), respectivamente. El lado receptor contiene tampón HTP-4 suplementado con BSA al 2 %. Las muestras se recogen al comienzo y al final del experimento a partir del donante y a diversos intervalos de tiempo durante hasta 2 horas, también a partir del lado receptor para la medición de la concentración mediante LC-MS/MS o conteo por centelleo. Los volúmenes del receptor muestreado se sustituyen con solución receptora reciente.

Los coeficientes de permeabilidad aparente (PEAB y PEBA) y las proporciones de eflujo (PEBA/PEAB) de los compuestos seleccionados en el ensayo de transporte del fármaco con Caco-2 descrito anteriormente se enumeran en la Tabla 32.

TABLA 32

Ejemplo	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]	Proporción de eflujo
1A	0,000051	0,0000764	1,5
7.3	0,00000949	0,0000671	7,1
35	0,0000569	0,0000738	1,3
9A	0,0000439	0,000073	1,7
7.2A	0,0000403	0,0000633	15,7
31	0,0000809	0,0000695	0,9
52.1	0,0000571	0,0000583	1,0
41.17	0,0000234	0,0000807	3,5
41.1	0,00000816	0,0000729	8,9
41.5	0,00000885	0,000077	8,7

Ejemplo	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]	Proporción de eflujo
41.1	0,0000188	0,0000903	4,8
41.16	0,0000589	0,0000577	1,0
52.2	0,0000708	0,0000803	1,1
41.4	0,00000941	0,0000815	8,7
10A	0,000004925	0,0000574	14,5
25	0,0000567	0,000074	1,3
47.2	0,0000128	0,0000845	6,6
7.1A	0,0000727	0,0000681	0,9
47.1	0,00000813	0,0000651	8,0
41A	0,0000111	0,0000751	6,8
42.3	0,0000362	0,000086	2,4
42.4	0,0000397	0,000078	2,0
37.2	0,0000849	0,0000998	1,2
47.5	0,0000192	0,0000867	4,5
47.4	0,00000774	0,0000855	11,1
50.3	0,0000724	0,0000681	0,9
22	0,0000365	0,0000545	1,5
45.4	0,0000381	0,0000772	2,0
26.1	0,0000677	0,0000642	0,9
50.1	0,0000667	0,0000661	1,0
23	0,0000103	0,0000935	9,1
53.4	0,00000985	0,0000944	9,6
33	0,00000908	0,0000712	7,8
52.5	0,00000445	0,0000627	14,1
29	0,0000118	0,0000662	5,6
49A	0,0000831	0,0000648	0,8
14A	0,0000103	0,0000948	9,2
24	0,0000625	0,0000856	1,4
30B	0,000012	0,0000714	5,9
30A	0,00000352	0,000039	11,1
15.4A	0,000003	0,000046	15,0
26A	0,000072	0,000076	1,1
2A	0,000087	0,000069	0,8
ejemplo 4 desvelado en el documento WO 2007/129060	0,0000060	0,000035	5,8
ejemplo 44 desvelado en el documento US 2011/0034433	0,0000009	0,000014	15,5
ejemplo 38 desvelado en el documento US 2011/0034433	0,0000002	0,0000028	17,1

5 En comparación con el derivado de amida cíclica (ejemplo 4 desvelado en el documento WO 2007/129060), el ejemplo 1A de la cetona cíclica presenta una permeabilidad AB mejorada y una proporción de eflujo reducida. La permeabilidad AB y la proporción de eflujo del ejemplo 1A están en el intervalo favorable para un fármaco administrado de forma oral.

10 En comparación con el derivado de amida cíclica (ejemplo 44 desvelado en el documento US 2011/0034433), el ejemplo 10A de la cetona cíclica presenta una permeabilidad AB mejorada.

15 Comparado con ejemplo 38 del derivado de amida cíclica desvelado en el documento US 2011/0034433 que tienen un sustituyente de carbamoilo (R-NH-C(=O)-) en el nitrógeno de la dihidropirimidinona, numerosos ejemplos de la invención que llevan un sustituyente de carbamoilo (R-NH-C(=O)-) en el nitrógeno de la dihidropirimidinona, presentan una permeabilidad AB mejorada y/o una proporción de eflujo reducida.

15 ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE SOLUBILIDAD ACUOSA

20 La solubilidad acuosa de un compuesto se determina mediante la comparación de la cantidad disuelta en tampón acuoso (que contiene DMSO al 2,5 %) con la cantidad disuelta en una solución acetoniitrilo/agua (1/1). Partiendo de una solución madre de DMSO 10 mM, las alícuotas se diluyen con acetoniitrilo/agua (1/1) y tampón McIlvaine a pH 6,8, respectivamente. Tras 24 h de agitación, las soluciones o suspensiones se filtran y se analizan mediante LC-UV. La cantidad disuelta en tampón se compara con la cantidad disuelta en la solución de acetoniitrilo/agua (1/1).

25 La solubilidad se mide desde 0,001 hasta 0,125 mg/ml a una concentración de DMSO del 2,5 %. Si más del 90 % del compuesto se disuelve en el tampón, el valor se marca con ">".

La solubilidad acuosa de los compuestos seleccionados en el ensayo de solubilidad descrito anteriormente se enumera en la Tabla 33.

TABLA 33

Ejemplo	Solubilidad acuosa [mg/ml]	Ejemplo	Solubilidad acuosa [mg/ml]
1A	0,074	14	0,045
6.2	0,077	47.5	0,016
6.3	0,121	37.4	0,021
7.3	0,072	47.4	0,019
7.5	0,104	22	0,013
7.6	0,094	45.4	0,028
7.9	0,106	26.1	0,041
7.2A	0,072	50.1	0,041
52.1	0,041	23	0,015
52.3	0,091	15.4	0,069
41.17	0,054	53.3	0,034
41.1	0,097	53.4	0,014
41.5	0,082	45.5	0,056
41.1	0,073	33	0,043
52.2	0,016	15.6	0,076
41.4	0,092	54.2	0,044
10A	0,0845	52.5	0,07
25	0,062	29	0,079
47.2	0,045	24.1	0,064
7.1A	0,023	14A	0,062
47.1	0,083	30B	0,065
49.3	0,032	30A	0,051
41A	0,079	15.4A	0,069
46	0,01	26A	0,041
52 A	0,088	19	0,089
42.3	0,02	21	0,087
42.4	0,021	2A	0,07
42.6	0,067		

ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA INHIBICIÓN DEL CITOCROMO P450 2C9

- 5 La inhibición de la hidroxilación de Diclofenaco catalizada por la isoenzima 2c9 del citocromo P450 mediante el compuesto de ensayo se ensaya a 37 °C con microsomas de hígado humano. Todos los ensayos se llevaron a cabo con un sistema robotizado, en placas de 96 pocillos. El volumen de incubación final contiene tampón TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), microsomas de hígado humano (0,1 mg/ml), Diclofenaco (10 μM) y el compuesto de ensayo en cinco
- 10 concentraciones diferentes o sin compuesto (alto control) por duplicado (por ejemplo, la concentración más alta 10-50 μM con posteriores diluciones seriadas 1:4). Tras un corto período de preincubación, las reacciones se iniciaron con el cofactor (NADPH, 1 mM) y se detuvieron mediante enfriamiento de la incubación hasta 8 °C y posteriormente mediante la adición de un volumen de acetonitrilo. Una solución patrón interna - normalmente isótopo estable del metabolito formado - se añade tras la interrupción de las incubaciones. El analito del área del pico (=metabolito
- 15 formado) y el patrón interno se determinan mediante LC-MS/MS. La proporción resultante del área del pico del analito frente al patrón interno en estas incubaciones se compara con una actividad control que no contiene compuesto de ensayo. En cada uno de los ensayos, se determina la CI₅₀ de un inhibidor de control positivo (sulfafenazol). Los valores de CI₅₀ experimentales se calculan mediante regresión de mínimos cuadrados de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$20 \quad \% \text{ de actividad de control} = (100 \% \text{ de actividad de control} = (1 + (IC_{50}) * S)) - B$$

(I = concentración del inhibidor, S = factor de la pendiente, B = actividad de fondo)

- 25 Si la inhibición de la reacción ya es >50 % en la concentración más baja del compuesto de ensayo, a la CI₅₀ se le añade "< concentración más baja ensayada" (normalmente, <0,4 μM). Si la inhibición de la reacción aún es <50 % en la concentración más alta del compuesto de ensayo, a la CI₅₀ se le añade "> concentración más alta ensayada" (normalmente, >50 μM).

- 30 Los valores de CI₅₀ de los compuestos seleccionados en el ensayo de inhibición de CYP2C9 descrito anteriormente se enumeran en la Tabla 34.

TABLA 34

Ejemplo	CYP2C9 CI ₅₀ [µM]
1A	> 50
10A	> 50
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863	12

En comparación con el derivado de metilcetona acíclica (ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863), el ejemplo 1A de la cetona cíclica presenta una reducida inhibición de CYP2C9 en el ensayo descrito anteriormente. Esta observación es sorprendente, dado que el ejemplo 1A se diferencia del Ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863 solo por una única unión carbono-carbono.

ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA INHIBICIÓN DEL CITOCROMO P450 2C19

La inhibición de la hidroxilación de Mefenitoína catalizada por la isoenzima 2C19 del citocromo P450 mediante el compuesto de ensayo se ensaya a 37 °C con microsomas de hígado humano. Todos los ensayos se llevaron a cabo con un sistema robotizado, en placas de 96 pocillos. El volumen de incubación final contiene tampón TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), microsomas de hígado humano (0,5 mg/ml), (S)-Mefenitoína (70 µM) y el compuesto de ensayo en cinco concentraciones diferentes o sin compuesto (alto control) por duplicado (por ejemplo, la concentración más alta 10-50 µM con posteriores diluciones seriadas 1:4). Tras un corto período de preincubación, las reacciones se iniciaron con el cofactor (NADPH, 1 mM) y se detuvieron mediante enfriamiento de la incubación hasta 8 °C y posteriormente mediante la adición de un volumen de acetonitrilo. Una solución patrón interna - normalmente isótopo estable del metabolito formado - se añade tras la interrupción de las incubaciones. El analito del área del pico (=metabolito formado) y el patrón interno se determinan mediante LC-MS/MS. La proporción resultante del área del pico del analito frente al patrón interno en estas incubaciones se compara con una actividad control que no contiene compuesto de ensayo. En cada uno de los ensayos, se determina la CI₅₀ de un inhibidor de control positivo (tranilcipromina). Los valores de CI₅₀ experimentales se calculan mediante regresión de mínimos cuadrados de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de actividad de control} = (100 \% \text{ de actividad de control} = (1 + (IC50) * S)) - B$$

(I = concentración del inhibidor, S = factor de la pendiente, B = actividad de fondo)

Si la inhibición de la reacción ya es >50 % en la concentración más baja del compuesto de ensayo, a la CI₅₀ se le añade "< concentración más baja ensayada" (normalmente, <0,4 µM). Si la inhibición de la reacción aún es <50 % en la concentración más alta del compuesto de ensayo, a la CI₅₀ se le añade "> concentración más alta ensayada" (normalmente, >50 µM).

Los valores de CI₅₀ de los compuestos seleccionados en el ensayo de inhibición de CYP2C19 descrito anteriormente se enumeran en la Tabla 35.

TABLA 35

Ejemplo	CYP2C19 CI ₅₀ [µM]
1A	> 50
10A	39
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863	7,3

En comparación con el derivado de metilcetona acíclica (ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863), el ejemplo 1A de la cetona cíclica presenta una reducida inhibición de CYP2C19 en el ensayo descrito anteriormente. Esta observación es sorprendente, dado que el ejemplo 1A se diferencia del ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863 solo por una única unión carbono-carbono.

ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA INHIBICIÓN DEL CITOCROMO P450 2C8

La inhibición de la destilación de Amodiaquina catalizada por la isoenzima 2C8 del citocromo P450 mediante el compuesto de ensayo se ensaya a 37 °C con microsomas de hígado humano. Todos los ensayos se llevaron a cabo con un sistema robotizado, en placas de 96 pocillos. El volumen de incubación final contiene tampón TRIS (0,1 M), MgCl₂ (5 mM), microsomas de hígado humano (0,05 mg/ml), Amodiaquina (1 μM) y el compuesto de ensayo en cinco concentraciones diferentes o sin compuesto (alto control) por duplicado (por ejemplo, la concentración más alta 10-50 μM con posteriores diluciones seriadas 1:4). Tras un corto período de preincubación, las reacciones se iniciaron con el cofactor (NADPH, 1mM) y se detuvieron mediante enfriamiento de la incubación hasta 8 °C y posteriormente mediante la adición de un volumen de acetonitrilo. Una solución patrón interna - normalmente isótopo estable del metabolito formado - se añade tras la interrupción de las incubaciones. El analito del área del pico (=metabolito formado) y el patrón interno se determinan mediante LC-MS/MS. La proporción resultante del área del pico del analito frente al patrón interno en estas incubaciones se compara con una actividad control que no contiene compuesto de ensayo. En cada uno de los ensayos, se determina la CI₅₀ de un inhibidor de control positivo (Montelukast). Los valores de CI₅₀ experimentales se calculan mediante regresión de mínimos cuadrados de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de actividad de control} = (100 \% \text{ de actividad de control} = (1 + (I/CI_{50}) * S)) - B$$

(I = concentración del inhibidor, S = factor de la pendiente, B = actividad de fondo)

Si la inhibición de la reacción ya es >50 % en la concentración más baja del compuesto de ensayo, a la CI₅₀ se le añade "< concentración más baja ensayada" (normalmente, <0,4 μM). Si la inhibición de la reacción aún es <50 % en la concentración más alta del compuesto de ensayo, a la CI₅₀ se le añade "> concentración más alta ensayada" (normalmente, >50 μM).

Los valores de CI₅₀ de los compuestos seleccionados en el ensayo de inhibición de CYP2C8 descrito anteriormente se enumeran en la Tabla 36.

TABLA 36

Ejemplo	CYP2C8 CI ₅₀ [μM]
1A	> 50
10A	> 50
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863	10,9

En comparación con el derivado de metilcetona acíclica (ejemplo 8A desvelado en el documento WO 2005/082863), el ejemplo 1A de la cetona cíclica presenta una reducida inhibición de CYP2C8 en el ensayo descrito anteriormente. Esta observación es sorprendente, dado que el ejemplo 1A se diferencia del ejemplo 8A en el documento WO 2005/082863 solo por una única unión carbono-carbono.

COMBINACIONES

Los compuestos de fórmula general 1 se pueden usar por sí mismos o combinados con otras sustancias activas de fórmula 1 de acuerdo con la invención. Los compuestos de fórmula general 1 también se pueden combinar de manera opcional con otras sustancias farmacológicamente activas. Estas incluyen, agonistas del β2-adrenoceptor (a corto y a largo plazo), anticolinérgicos (a corto y a largo plazo), esteroides de antiinflamatorios (corticosteroides orales y tópicos), cromoglicato, metilxantina, miméticos de glucocorticoides disociados, inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor H1 de histamina, antagonistas del receptor H4 de histamina, antagonistas del receptor dual H1/H3 de histamina, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de tirosina quinasa no del receptor N, como por ejemplo, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinasa como por ejemplo p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la ruta de señalización NF-κB como por ejemplo inhibidores de quinasa IKK2, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de leucotrieno biosintasa como por ejemplo inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores FLAP, inhibidores de MMP9, inhibidores de MMP12, agentes antiinflamatorios no N-esteroidal (NSAID), inhibidores de catepsina C (o DPPI / Dipeptidilaminopeptidasa I), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DPI, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR4, antagonistas de CCR1, CCR5antagonists, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9,

antagonistas de CCR30, antagonistas de CXCR3, antagonistas de CXCR4, antagonistas de CXCR2, antagonistas de CXCR1, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR3, antagonistas de neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor esfingosina 1-fosfato, inhibidores de esfingosina 1 fosfato liasa, moduladores del receptor de adenosina como por ejemplo agonistas de A2a, moduladores de receptores purinérgicos como por ejemplo inhibidores P2x7, activadores de histona deacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, moduladores de PPAR gamma, inhibidores de Rho-quinasa, inhibidores de enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores del receptor de tipo Toll (TLR), inhibidores de HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas del receptor de GABAa, inhibidores de ENaC, *N*-inhibidores de prostasi, Moduladores del receptor de melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de endotelina, antagonistas de TNF α , anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-GM-CSF, anticuerpos anti-CD46, anticuerpos anti-IL-1, anticuerpos anti-IL-2, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL-4/IL-13, anticuerpos anti-TSLP, anticuerpos anti-OX40, mucorreguladores, agentes inmunoterapéuticos, compuestos contra la hinchazón de las vías respiratorias, compuestos contra la tos, inhibidores de VEGF, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas.

Lo preferido son los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de catepsina C, inhibidores de CRTH2, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de histamina e inhibidores de SYK, especialmente, inhibidores de catepsina C, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas, es decir:

- Betamiméticos con corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
- Anticolinérgicos con betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4,
- Corticosteroides con inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4
- inhibidores de PDE4 con inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4
- inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4.

INDICACIONES

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular, como inhibidores de elastasa de neutrófilos y, por tanto, se pueden usar en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluyendo bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por ejercicio, inducido por fármacos (incluyendo el inducido por aspirina y NSAID) y el asma inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y en todos sus grados, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo la bronquitis infecciosa y la eosinofílica; enfisema; deficiencia de alfa-antitripsina; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonía intersticial idiopática, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitussiva que incluye el tratamiento de tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne o estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo el resfriado común e infección debida al virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus; lesión pulmonar aguda; síndrome de la dificultad respiratoria agua;
2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso y atrófico, piodema gangrenoso, sarcoide de la piel, lupus discoide eritematoso, pénfigo, penfigoide, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema tóxico, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no *N*-infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no *N*-melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones asociadas a fármacos;
3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y estacional; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis que incluye la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen víricas, fúngicas y bacterianas;
4. genitourinario: nefritis, incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

5. rechazo de aloinjertos: agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de una transfusión de sangre; enfermedad crónica de injerto contra hospedador;

5 6. otros trastornos autoinmunes y alérgicos que incluyen la artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Salazary;

10 7. oncología: tratamiento de cánceres comunes que incluyen tumores y neoplasias de próstata, de mama, pulmón, ovárico, pancreático, de intestino y colon, de estómago, de piel y cerebro que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y a los sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedad metastásica y recidivas tumorales y síndromes paraneoplásicos; y,

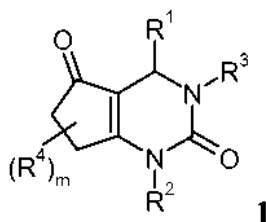
15 8. enfermedades infecciosas: enfermedades víricas tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, viruela, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zóster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe, para-influenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades inflamatorias, tales como enfermedades fúngicas, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, Pneumocystis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

25 Para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas anteriormente, una dosis terapéuticamente eficaz estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosificación de un compuesto de la invención; preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosificación. Por ejemplo, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación estaría desde aproximadamente 0,7 mg hasta aproximadamente 7000 mg por dosificación de un compuesto de la invención, preferentemente desde alrededor de 7,0 mg hasta 1400 mg por dosificación. Puede ser necesario algún grado de optimización rutinaria de la dosis para determinar un nivel y un patrón de dosificación óptimos. El principio activo se puede administrar desde 1 hasta 6 veces al día.

35 La cantidad real farmacéuticamente eficaz o dosificación terapéutica dependerá, por supuesto, de factores conocidos por los expertos en la materia tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso, el principio activo se administrará en dosis y de una manera tal que permita administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz basándose en la afección única del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 1



5

en la que

10 R^1 es fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros, en el que uno, dos o tres elementos están reemplazados por un elemento seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O o S; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, O_2N- , $NC-$, H_2N- , $HO-$, $R^{1.1}$, $R^{1.1}O-$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}S-$, $R^{1.3}(O)_S-$ y $R^{1.3}(O)_2S-$;

15 $R^{1.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y halocicloalquilo C_{3-6} ;
 $R^{1.2}$ es HO-alquil C_{1-6} - o $R^{1.1}O-$ alquil C_{1-6} -;
 $R^{1.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $HO-$, $R^{1.1}$ y $R^{1.2}$;

20 R^2 es fenilo o un heteroarilo de cinco o seis miembros, en el que uno o dos elementos están reemplazados por un elemento seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O o S; estando cada anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquil C_{1-4} -, -haloalquil C_{1-4} - y -alquil $C_{1-4}O-$;

25 R^3 es un residuo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

- $R^{3.1}-$;
- $R^{3.2}(O)C-$;
- $R^{3.2}O(O)C-$;
- $R^{3.2}O(O)C-A-$;
- $R^{3.2}S-$; $R^{3.2}(O)S-$; $R^{3.2}(O)_2S-$;
- $(R^{3.2})_2N(O)C$ y
- $(R^{3.2})_2N(O)C-A-$;

35 $R^{3.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$, -alquil C_{1-6} -cicloalquil C_{3-6} - y -cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{3.1.1}$ -;

40 $R^{3.1.1}$ se selecciona entre el grupo que consiste en $HO-$, halógeno, $NC-$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o
 $R^{3.1.1}$ representa un anillo seleccionado independientemente de fenilo y un anillo heterocíclico de cuatro miembros que contiene un elemento seleccionado independientemente de entre N, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$;
 $R^{3.1.1}$ representa un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$;
 cada uno de los anillos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre $HO-$, $O=$, halógeno, $NC-$, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;

45 $R^{3.2}$ se selecciona independientemente de entre $R^{3.1}$, fenilo y un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre $HO-$, $O=$, $NC-$, halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;
 o dos $R^{3.2}$ son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico de tres, cuatro, cinco o seis miembros o bicíclico de seis, siete, ocho, nueve o diez miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente de entre N, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de entre $HO-$, F, $O=$, $NC-$, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O-$, $R^{3.3}(O)C-$, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$, $R^{3.7}$, fenilo y un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, $S(O)$ y $S(O)_2$; o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;

$R^{3.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y halocicloalquilo C_{3-6} ;

$R^{3.4}$ es HO-alquil C_{1-6} - o $R^{3.3}$ -O-alquil C_{1-6} -;

$R^{3.5}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H_2N -, $R^{3.3}$ -HN-, $(R^{3.3})_2N$ -, $R^{3.3}$ -(O)C-HN- y $R^{3.3}$ -(O)C- $(R^{3.3})N$ -;

$R^{3.6}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $R^{3.3}$ -(O)S-, $R^{3.3}$ -(O) $_2$ S-, $R^{3.3}$ (HN)S-, $R^{3.3}$ (HN)(O)S-, $R^{3.3}$ ($R^{3.3}N$)S-, $R^{3.3}$ ($R^{3.3}N$)(O)S-, $R^{3.3}$ ($R^{3.4}N$)S-, $R^{3.3}$ ($R^{3.4}N$)(O)S-; $R^{3.3}$ (NC-N)S y $R^{3.3}$ (NC-N)(O)S-;

$R^{3.7}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en HO(O)C-, H_2N (O)C-, $R^{3.3}$ -O-(O)C-, $R^{3.3}$ -NH-(O)C- y $(R^{3.3})_2N$ -(O)C-;

$R^{3.8}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilenos C_{1-6} y haloalquilenos C_{1-6} , en el que opcionalmente uno o dos grupos CH_2 están reemplazados por -HN-, $-(R^{3.3})N$ -, $-(R^{3.4})N$ -, $-(R^{3.3})(O)C$ -N-, $-(R^{3.4})(O)C$ -N-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O) $_2$ -;

A es $-CH_2$ -, $-CH_2-CH_2$ - o $-CH_2-CH_2-CH_2$ -; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ - y $R^{3.4}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;

R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y halocicloalquilo C_{3-6} ; o dos R^4 son juntos alquilenos C_{1-6} o haloalquilenos C_{1-6} ; m es 0, 1 o 2;

o una de sus sales.

2. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es $R^{1.c}$ y $R^{1.c}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br-, NC-, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ (O)S- y $R^{1.3}$ (O) $_2$ S-;

$R^{1.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y halocicloalquilo C_{3-6} ;

$R^{1.2}$ es HO-alquil C_{1-6} - o $R^{1.1}$ -O-alquil C_{1-6} -;

$R^{1.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, HO-, $R^{1.1}$ y $R^{1.2}$;

o una de sus sales.

3. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es $R^{1.e}$ y $R^{1.e}$ es fenilo o piridinilo; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en NC-, Me(O)S-, Me(O) $_2$ S y Et(O) $_2$ S; o una de sus sales.

4. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es $R^{2.b}$ y $R^{2.b}$ es fenilo o un heteroarilo de seis miembros; en el que uno o dos elementos están reemplazados por N; estando cada anillo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C_{1-4} - y haloalquil C_{1-4} -; o una de sus sales.

5. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es $R^{2.f}$ y $R^{2.f}$ es piridinilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en F_3C - y F_2HC -, o una sal del mismo.

6. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es A^b y A^b es $-CH_2$ -, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en F, Me, Et, i-Pr, MeO, EtO, HOCH $_2$ O- y MeOCH $_2$ -; o una de sus sales.

7. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^4 es $R^{4.a}$ y $R^{4.a}$ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, -alquil C_{1-6} -, -cicloalquil C_{3-6} -, haloalquil C_{1-6} - y halocicloalquilo C_{3-6} ; o una de sus sales.

8. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es un residuo seleccionado independientemente del grupo que consiste en

• $R^{3.1}$ -;

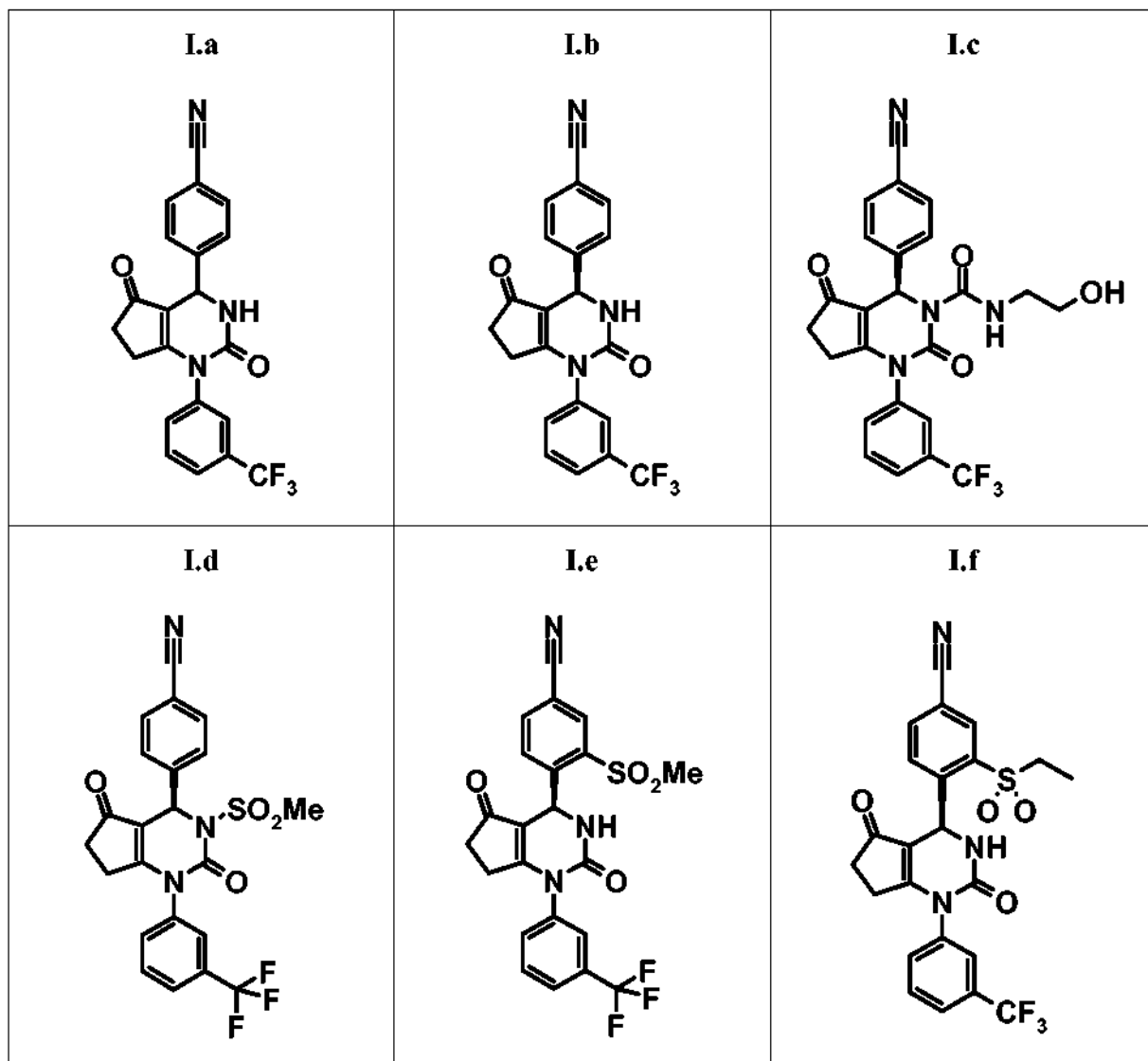
• $R^{3.2}O$ (O)C- o $R^{3.2}O$ (O)C- CH_2 -;

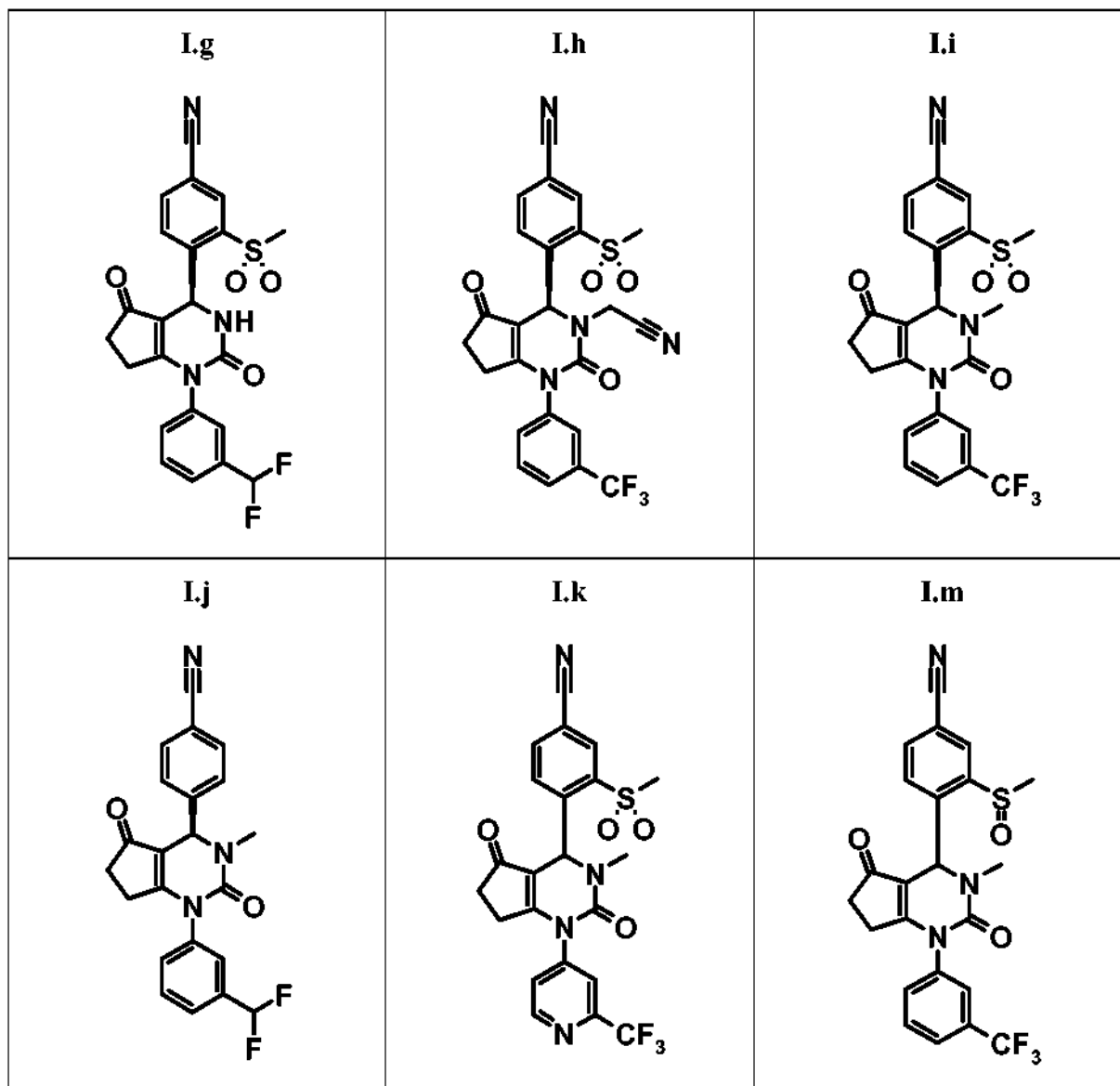
• $R^{3.2}$ (O) $_2$ S- y

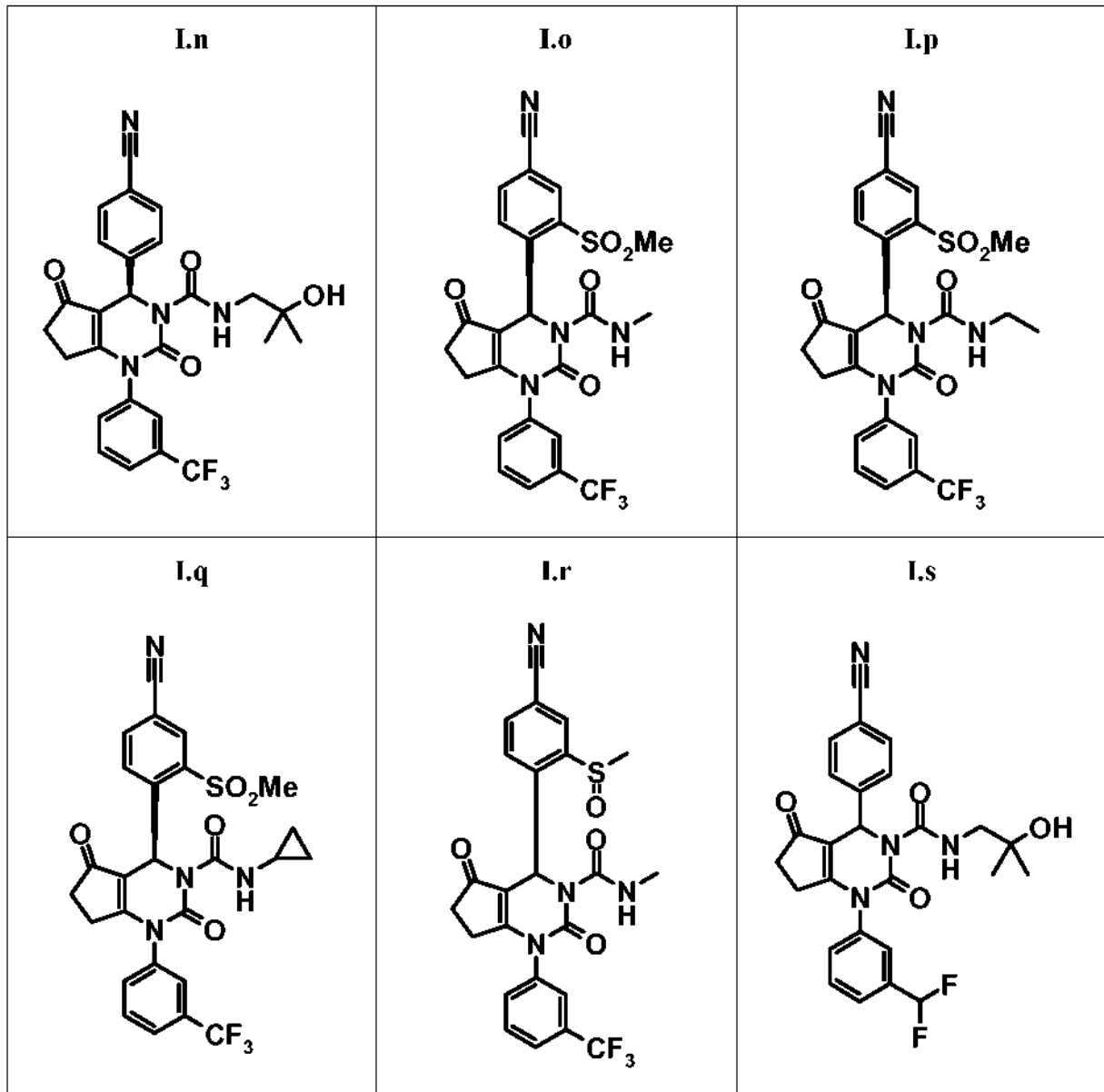
• $(R^{3.2})_2N$ (O)C- o $(R^{3.2})_2N$ (O)C- CH_2 -;

$R^{3.1}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, $R^{3.3}$, $R^{3.4}$ -, -alquil C_{1-6} -cicloalquil C_{3-6} - y -cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $R^{3.1.1}$ -;

- $R^{3.1.1}$ se selecciona entre el grupo que consiste en HO-, halógeno, NC-, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o
 $R^{3.1.1}$ se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo seleccionado independientemente entre fenilo y un anillo heterocíclico de cuatro miembros que contiene un elemento seleccionado independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; o
5 $R^{3.1.1}$ representa un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; cada uno de los anillos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre HO-, O=, halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.3}(O)C$ -, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;
- 10 $R^{3.2}$ se selecciona independientemente entre $R^{3.1}$, fenilo o un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco o seis miembros que contiene uno, dos o tres elementos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; estando cada anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre HO-, O=, NC-, halógeno, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.3}(O)C$ -, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.6}$ y $R^{3.7}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;
- 15 o dos $R^{3.2}$ son juntos un anillo heterocíclico o heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros o bicíclico de ocho, nueve o diez miembros que contiene opcionalmente, además del nitrógeno, uno o dos elementos seleccionados independientemente de entre N, O, S, S(O) y S(O)₂; opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de HO-, F, O=, $R^{3.3}$, $R^{3.3}O$ -, $R^{3.3}(O)C$ -, $R^{3.4}$, $R^{3.5}$, $R^{3.7}$ y $R^{3.6}$ o dos sustituyentes son juntos $R^{3.8}$;
- 20 $R^{3.3}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil C₁₋₆-, -cicloalquil C₃₋₆-, haloalquil C₁₋₆- y halocicloalquilo C₃₋₆;
 $R^{3.4}$ es HO-alquil C₁₋₆- o $R^{3.3}O$ -alquil C₁₋₆-;
 $R^{3.5}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H₂N-, $R^{3.3}HN$ -, ($R^{3.3}$)₂N- y $R^{3.3}(O)C$ -HN-;
 $R^{3.6}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en $R^{3.3}(O)S$ -, ($R^{3.3}$)₂S-, $R^{3.3}(HN)S$ -, $R^{3.3}(HN)(O)S$ -, $R^{3.3}(R^{3.3}N)S$ -, $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S$ -, $R^{3.3}(R^{3.4}N)S$ - y $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S$;-
25 $R^{3.7}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en HO(O)C-, H₂N(O)C-, $R^{3.3}O(O)C$ -, $R^{3.3}NH(O)C$ - y ($R^{3.3}$)₂N(O)C-;
 $R^{3.8}$ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo C₁₋₆ o haloalquileo C₁₋₆, en el que opcionalmente uno o dos grupos CH₂ están reemplazados por -HN-, -($R^{3.3}$)N-, -($R^{3.4}$)N-, -($R^{3.3}(O)C$ -)N-, -($R^{3.4}(O)C$ -)N-, -O-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂;-
30 o una de sus sales.
- 35 9. Un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en HO(O)C-H₂C-, MeO(O)C-H₂C-, H₂N(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-H₂C-, Me₂N(O)C-H₂C-, morfolinil-(O)C-H₂C-, azetidil-(O)C-H₂C-, pirrolidinil-(O)C-H₂C-, MeHN(O)C-, EtHN(O)C-, HO(CH₂)₂HN(O)C-, HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-, HO(CH₂)₃HN(O)C-, Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-, Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-, Et(O)₂S- y Me(O)₂S-; o una de sus sales.
- 40 10. Un compuesto de fórmula I.a a I.s, de acuerdo con la reivindicación 1

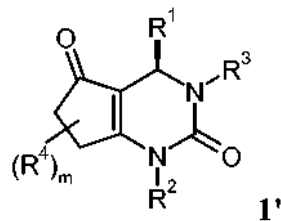






o una de sus sales.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la configuración de la fórmula 1 es la fórmula 1'



10 o una de sus sales.

12. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.

15 13. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento para el tratamiento de asma y enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias gastrointestinales,

enfermedades eosinofílicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deficiencia en alfa 1-antitripsina, infección por microbios patógenos y artritis reumatoide.

5 14. Composición farmacéutica, caracterizada porque contiene uno o más compuestos de fórmula 1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente activa de la misma.

10 15. Una composición farmacéutica que comprende adicionalmente a un compuesto de fórmula 1, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de catepsina C, inhibidores de CRTH2, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de histamina e inhibidores de SYK, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas.