

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 372**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/IB2013/061041**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14097147**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13826624 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2935277**

54 Título: **Compuestos tricíclicos como inhibidores de CFTR**

30 Prioridad:

19.12.2012 US 201261739337 P

19.11.2013 US 201361906154 P

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

18.01.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

**AHMED, MAHBUB;
ASHALL-KELLY, ALEXANDER;
BLOOMFIELD, GRAHAM CHARLES;
GUERITZ, LOUISA;
MCKENNA, JEFFREY;
MCKENNA, JOSEPH;
MUTTON, SIMON;
PARMAR, RAKESH;
SHEPHERD, JON y
WRIGHT, PAUL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 650 372 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos como inhibidores de CFTR

Campo de la invención

5 La invención proporciona compuestos tricíclicos, el uso de los mismos para inhibir el canal de CFTR, y los métodos para el tratamiento de enfermedades utilizando los mismos.

Antecedentes de la invención

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

15 La enfermedad diarreica sigue siendo un área de una alta necesidad médica insatisfecha, que dio como resultado aproximadamente 2 millones de muertes en 2002, de las cuales más del 95 % fueron de niños menores de 5 años de edad. La diarrea secretora infecciosa, el resultado de una mala higiene y condiciones de vida estrechas, es responsable de la mayoría de los episodios agudos y existe una necesidad definida de una terapia auxiliar para utilizarse en combinación con las terapias existentes de rehidratación oral y antibióticos.

Los inhibidores de CFTR son discutidos por Tiagarajah y Verkman en *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2012): 92, 3, 287-290.

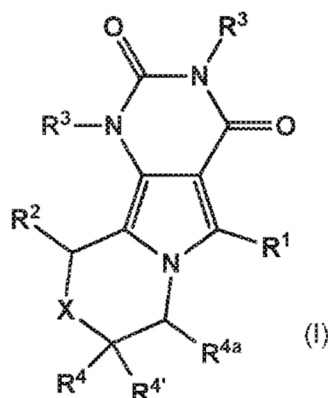
Resumen de la invención

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

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

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

35 La invención, por consiguiente, proporciona, como la realización 1, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde R¹ representa fenilo, cicloalqueno (de 4 a 7 átomos de carbono) o Het¹, cuyo grupo R¹ puede estar insustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono por sustituyentes R^a, y puede estar además

sustituído sobre un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1};

cada R^a independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, hidroxil-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, R⁶OC(O)-, o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

R^{a1} representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), hidroxil-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

R² representa alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono), cicloalqueno (de 4 a 7 átomos de carbono), fenilo, furanilo, tiazolilo, tienilo o pirazolilo, cuyo R² puede estar insustituído o sustituido sobre uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

cada R^b independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, (R⁶)₂NC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

X representa O, NH o NMe; o

X representa -CH₂-O-, en donde el átomo de oxígeno (O) se une al átomo de -C(R⁴)(R⁴) del anillo; cada R³ independientemente representa metilo o etilo;

R⁴ representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), hidroxil-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, fenilo, Het¹alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, Het²alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)S(O)₂NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, o R⁷C(O)NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

R⁴ representa H o metilo;

R^{4a} representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, Het¹alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, Het²alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, o R⁶OC(O)-;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R⁷ representa alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 2 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 2 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono) o fenilo;

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

Het² representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que comprende: a) 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; o b) -C(O)- y 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N y O.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de las subfórmulas de la misma, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de las subfórmulas de la misma, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de las subfórmulas de la misma para uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de enfermedad renal poliquística y diarrea

Descripción detallada

La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente en la presente como la realización 1.

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

Para los propósitos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y *viceversa*.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los términos "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" y "alquilo de 1 a 2 átomos de carbono" se deben interpretar de conformidad con lo anterior. Los ejemplos representativos de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, y heptilo normal.

Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, como se define en la presente, en donde, cuando menos uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un átomo de halógeno. El grupo halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono puede ser mono-halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o poli-halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo perhalo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Un mono-halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos di-halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y poli-halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el grupo poli-halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno.

Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un grupo perhalo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 20 átomos de carbono e incluye uno o más anillos aromáticos fusionados con uno o más anillos de hidrocarburo no aromáticos. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo.

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-O-, en donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, y hexiloxilo.

Como se utiliza en la presente, el término "Het²" o "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático saturado o insaturado, el cual es un anillo monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende: a) 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; o b) -C(O)- y 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N y O. El grupo heterocíclico se puede unir por medio de un heteroátomo o de un átomo de carbono. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1, 4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahydro-pirano, dihydro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, pirrolidinonilo, oxazolidinonilo, y tiomorfolina.

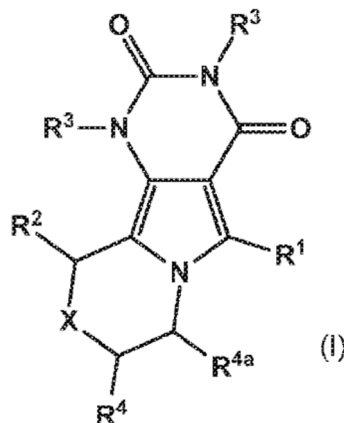
El término "cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico completamente saturado o insaturado de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Como se utiliza en la presente, el término "Het¹" o "anillo de heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático, el cual es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende: a) un átomo de oxígeno o de azufre, y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno; o b) de uno a cuatro átomos de nitrógeno. Los anillos de heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-(1,2,4-triazolilo), y 4- o 5-(1,2,3-triazolilo), tetrazolilo, pirimidinilo y piridinilo.

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

En la presente se describen diferentes realizaciones (enumeradas) de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

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



en donde R¹ representa fenilo, cicloalquenilo (de 4 a 7 átomos de carbono) o Het¹, cuyo grupo R¹ puede estar insustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono por sustituyentes Rᵃ, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con un sustituyente Rᵃ¹;

- 10 cada Rᵃ independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, hidroxi-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, R⁶OC(O)-, o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

- 15 Rᵃ¹ representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), hidroxi-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

- 20 R² representa alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono), cicloalquenilo (de 4 a 7 átomos de carbono), fenilo, furanilo, tiazolilo, tienilo o pirazolilo, cuyo R² puede estar insustituido o sustituido sobre uno a tres átomos de carbono con sustituyentes Rᵇ, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

- 25 cada Rᵇ independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, (R⁶)₂NC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

X representa O, NH o NMe;

cada R³ independientemente representa metilo o etilo;

- 30 R⁴ representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), hidroxi-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, o fenilo;

- 35 R⁴ᵃ representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, Het²alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, o R⁶OC(O)-;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

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

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

Realización 3. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o con la realización 2, en donde X representa O.

5 Realización 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ representa fenilo, ciclohexenilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, pirimidin-2-ilo o piridin-2-ilo, y en donde R¹ puede estar insustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono por sustituyentes R^a, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1}.

10 Realización 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ representa tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo o pirazol-4-ilo, cuyo grupo R¹ puede estar insustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono por sustituyentes R^a, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1}.

Realización 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R¹ representa fenilo, el cual puede estar insustituido o sustituido por 1 o 2 sustituyentes R^a.

15 Realización 7. Un compuesto de acuerdo con la realización 6, en donde los sustituyentes R^a están en la posición 3, en las posiciones 2 y 3, en las posiciones 3 y 4, en las posiciones 3 y 5 o en las posiciones 3 y 6.

20 Realización 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde cada R^a independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), R⁶OC(O)-, o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-.

Realización 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R² representa fenilo, furanilo, tiazolilo, tienilo o pirazolilo, cuyo R² puede estar insustituido o sustituido sobre uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

25 Realización 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde cada R^b independientemente representa alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), o ciano.

Realización 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde cada R^b independientemente representa metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, trifluoro-metilo, o ciano.

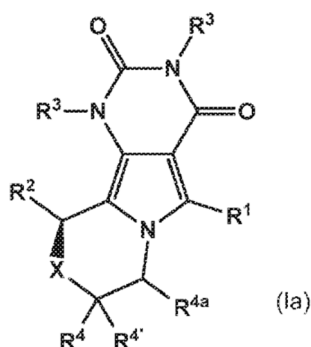
30 Realización 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde cada R³ representa metilo.

Realización 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁴ representa hidrógeno, metilo, fenilo o HOCH₂-.

35 Realización 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R^{4a} representa hidrógeno o metilo.

Realización 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde R⁶ representa hidrógeno, metilo o etilo.

Realización 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el compuesto es de la fórmula (Ia):



40 Realización 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde el

compuesto de la fórmula (I) es un racemato o tiene la estereoquímica como se muestra en la fórmula (Ia).

Realización 18. Un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia), el cual se selecciona a partir de la lista que consiste en:

Ejemplo 1.1

- 5 1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.4

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

10 **Ejemplo 1.5**

1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.6

- 15 10-(4-bromo-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.7

1,3-dimetil-5-fenil-10-(tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.8

- 20 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiofen-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.9

1,3-dimetil-5-fenil-10-(4-(trifluoro-metil)-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

25 **Ejemplo 1.10**

10-(5-etil-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.11

- 30 5-(4-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.12

1,3-dimetil-10-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.13

- 35 1,3-dimetil-10-(5-metil-tiofen-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.14

10-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

40 **Ejemplo 1.15**

1,3-dimetil-5,10-difenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.16

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-tolil)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.17

5 10-(ciclohex-3-en-1-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.18

10-(4-bromo-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.19

10 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-10-il)-benzonitrilo;

Ejemplo 1.20

10-(furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

15 **Ejemplo 1.21**

1,3-dimetil-10-(2-metil-tiazol-4-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.22

20 10-(4-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.23

10-(4-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 1.24

25 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo;

Ejemplo 1.25

3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo;

30 **Ejemplo 1.26**

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.1

35 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.2

10-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.3

40 10-(5-etil-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.4

1,3-dimetil-5-fenil-10-(4-(trifluoro-metil)-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-

pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.5

10-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

5 **Ejemplo 2.6**

10-ciclohexil-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.7

10-(furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.8

1,3-dimetil-5,10-difenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 2.9

15 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo;

Ejemplo 2.10

3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo;

Ejemplo 3.1

20 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 3.2

5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

25 **Ejemplo 3.3**

5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 3.4

30 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 3.5

5-(3,5-dimetil-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 3.6

35 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3,5-dimetil-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 3.7

3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoato de metilo;

40 **Ejemplo 3.8**

3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoato de metilo;

Ejemplo 3.9

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 4.1

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

Ejemplo 4.4

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

10 **Ejemplo 4.5**

1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 4.6

- 15 10-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 4.7

1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Ejemplo 5.0

- 20 1,3,7-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 6.0

10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

25 **Ejemplo 6.1**

3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo;

Ejemplo 7.0

- 30 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 7.1

10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 7.2

- 35 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 7.3

10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

40 **Ejemplo 8.0**

5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 8.1

10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 9a

5 3-(10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo;

Ejemplo 10

10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 11a

10 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 12

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

15 **Ejemplo 12.1**

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3,8-trimetil-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 12.2

20 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 12.3

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5,8-difenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 12.4

25 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 12.5

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

30 **Ejemplo 13**

11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetrahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona;

Ejemplo 14

35 3-(11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzonitrilo;

Ejemplo 15

8-((1H-imidazol-1-il)-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 16

40 (5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 19. Un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia), el cual se selecciona a partir de la lista que

consiste en:

Ejemplo 6

(8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

5 **Ejemplo 8.0a**

5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 7.0a

10 (10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 8.1a

10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 6.1

15 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo;

Ejemplo 11a

10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

20 **Ejemplo 12.2**

10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 12.4

25 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 12

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

Ejemplo 7.1a

30 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Realización 20. Un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia), el cual se selecciona a partir de la lista que consiste en:

35 **Ejemplo 6**

(8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 8.0a

40 5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 7.0a

10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 8.1a

10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

Ejemplo 6.1

- 5 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzocitrilo;

Ejemplo 11a

10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

10 **Ejemplo 12.2**

10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 Como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

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

- 35 Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular, las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

- 45 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

- 50 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

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

- 5 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona, como la realización 21, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en una forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/ bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifrenatato, trifluoro-acetato o xinafoato.

- 20 Realización 22. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 20, el cual es en una forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre, isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 35 Cualquier Fórmula dada en la presente, también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tenga una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ³H y ¹⁴C, o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ²H y ¹³C. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ¹⁴C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ¹⁸F o un compuesto marcado puede ser particularmente deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y en las preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

- 45 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ²H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3,500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4,000 (60 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 4,500 (67.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos

5,000 (75 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 5,500 (82.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,000 (90 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,333.3 (95 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,466.7 (97 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,600 (99 % de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6,633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fusionar, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y aislar los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

25 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc.

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

40 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

45 Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

50 Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

55 Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el

singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente, se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea de otra manera claramente contradicho por el contexto.

- 5 El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reclamada de otra manera.

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

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

- 20 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

- 25 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

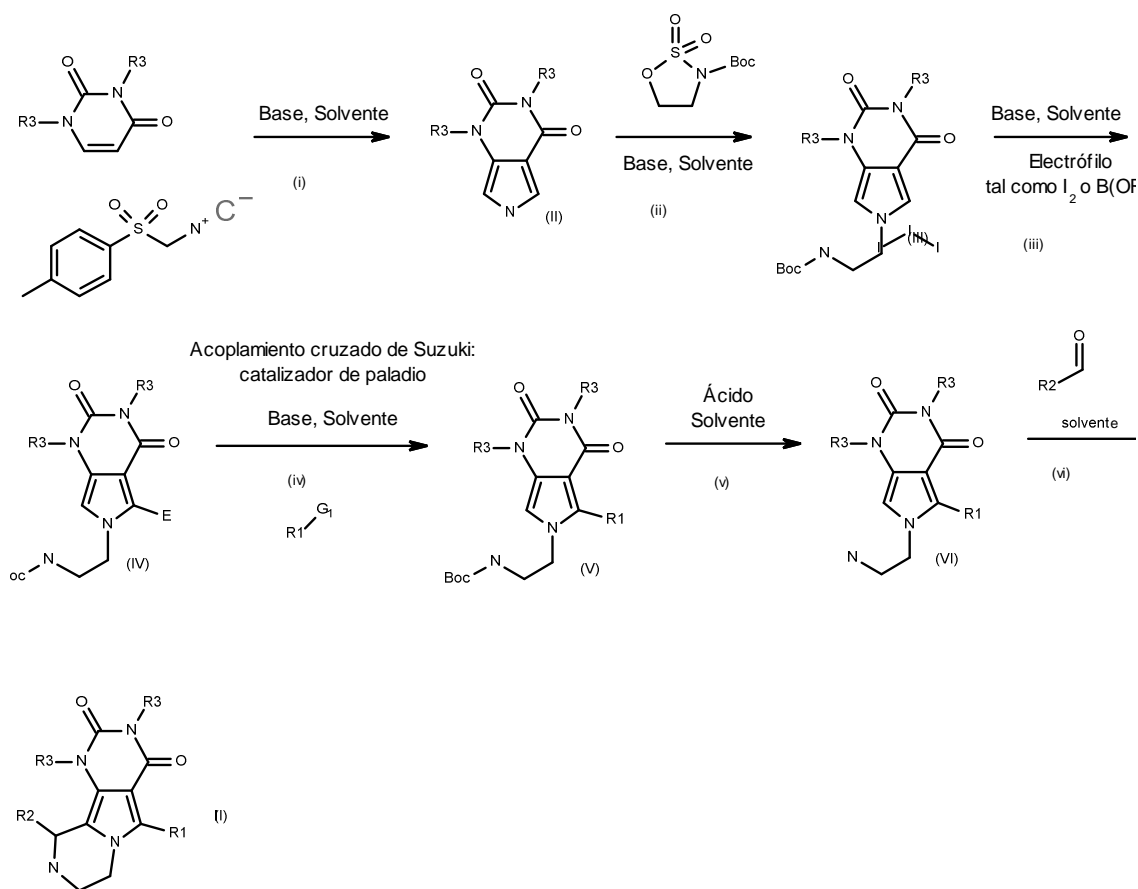
- 35 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos,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

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

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

- 45 Los compuestos de la fórmula (I), en donde X es NH, R⁴ es H, y R¹, R², R³ y R^{4a} son como se definen anteriormente en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1.

Esquema 1

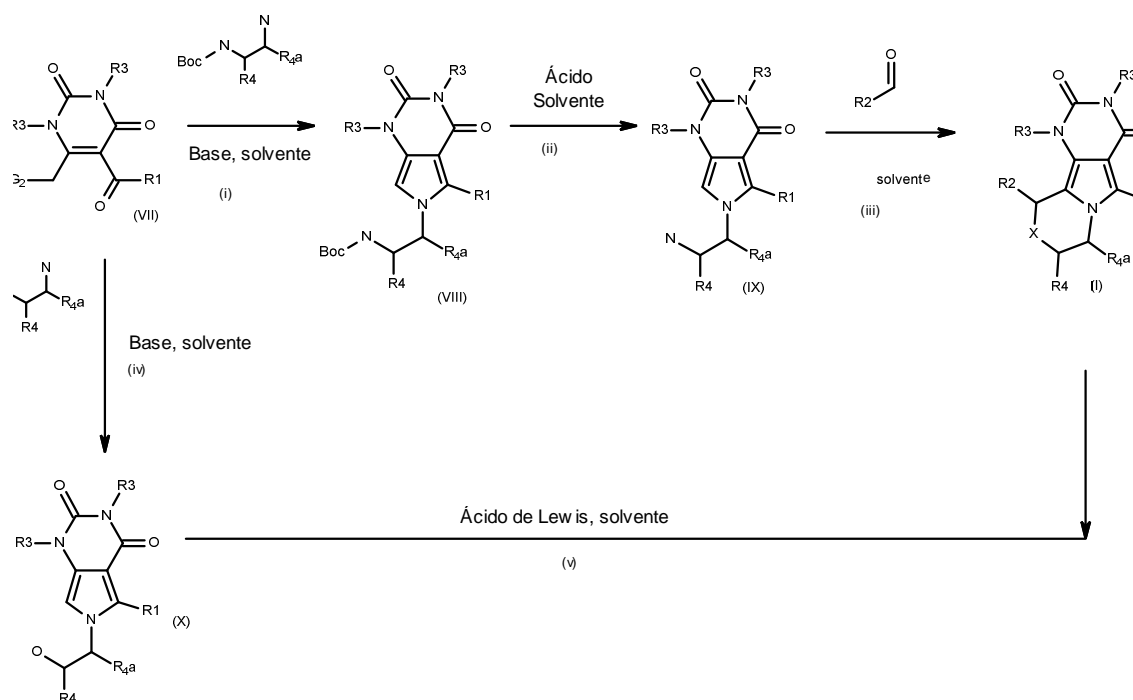


en donde R representa metilo, o isopropilo; E representa I, y G¹ representa ácido borónico, o éster de boronato; o E representa B(OH)₂ y G¹ representa Cl, Br, I u OTf.

- 5 Paso 1(i). Un intermediario de la fórmula (II) se puede preparar mediante la reacción de una pirimidina-2,4(1H,3H)-diona adecuada con 1-(isociano-metil)-sulfonil)-4-metil-benceno en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio en DMSO/THF o terbutóxido de potasio en 2-metil-THF.
- Paso 1(ii). Un intermediario de la fórmula (III) se puede preparar mediante la N-alquilación de un intermediario de la fórmula (II) con terbutil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato-2,2-dióxido, en la presencia de una base adecuada, tal como NaH en tetrahidrofurano (THF).
- 10 Paso 1(iii). Un intermediario de la fórmula (IV) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (III), mediante la reacción con un electrófilo adecuado, tal como I₂ o B(OR)₃, en la presencia de una base adecuada, tal como LDA o BuLi. La persona experta reconocerá que las especies C5-litiadas se pueden formar previamente o se pueden formar *in situ* en la presencia del electrófilo apropiado.
- 15 Paso 1(iv). Un intermediario de la fórmula (V) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (IV) por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compuesto de la fórmula R¹-G¹, en la presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0) o 1,1''bis-(diterbutil-fosfina)-ferroceno/dicloruro de paladio (Johnson Matthey PD-118).
- Paso 1(v). Un intermediario de la fórmula (VI) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (V), mediante la remoción del grupo protector de Boc en la presencia de un ácido adecuado, tal como TFA.
- 20 Paso 1(vi). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (VI), mediante la reacción con el aldehído requerido y la aplicación de calor en un solvente adecuado, tal como etanol, opcionalmente en la presencia de un ácido prótico catalítico, tal como TFA.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde X, R¹, R², R³, R⁴ y R^{4a} son como se definen anteriormente en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2.

25 Esquema 2



en donde G² representa haluro, de preferencia bromuro.

5 Paso 2(i). Un intermediario de la fórmula (VIII) se puede preparar mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (VII) con la diamina mono-prottegida requerida en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina en etanol.

Paso 2(ii). La desprotección de un intermediario de la fórmula (VIII), para proporcionar un intermediario de la fórmula (IX) se puede llevar a cabo en la presencia de un ácido adecuado, tal como TFA.

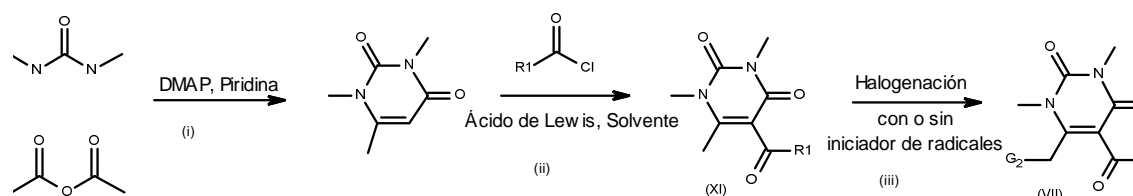
10 Paso 2(iii). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (IX), mediante la reacción con el aldehído requerido y la aplicación de calor en un solvente apropiado tal como etanol, opcionalmente en la presencia de un ácido prótico catalítico, tal como TFA.

Paso 2(iv). Un intermediario de la fórmula (X) se puede preparar mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (VII) con el amino-alcohol requerido, en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina en etanol.

15 Paso 2(v). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (X), mediante la reacción con el aldehído requerido en la presencia de un ácido de Lewis, tal como triflato de bismuto, en un solvente adecuado.

Un intermediario de la fórmula (VII) se puede preparar de acuerdo con el esquema 3.

Esquema 3



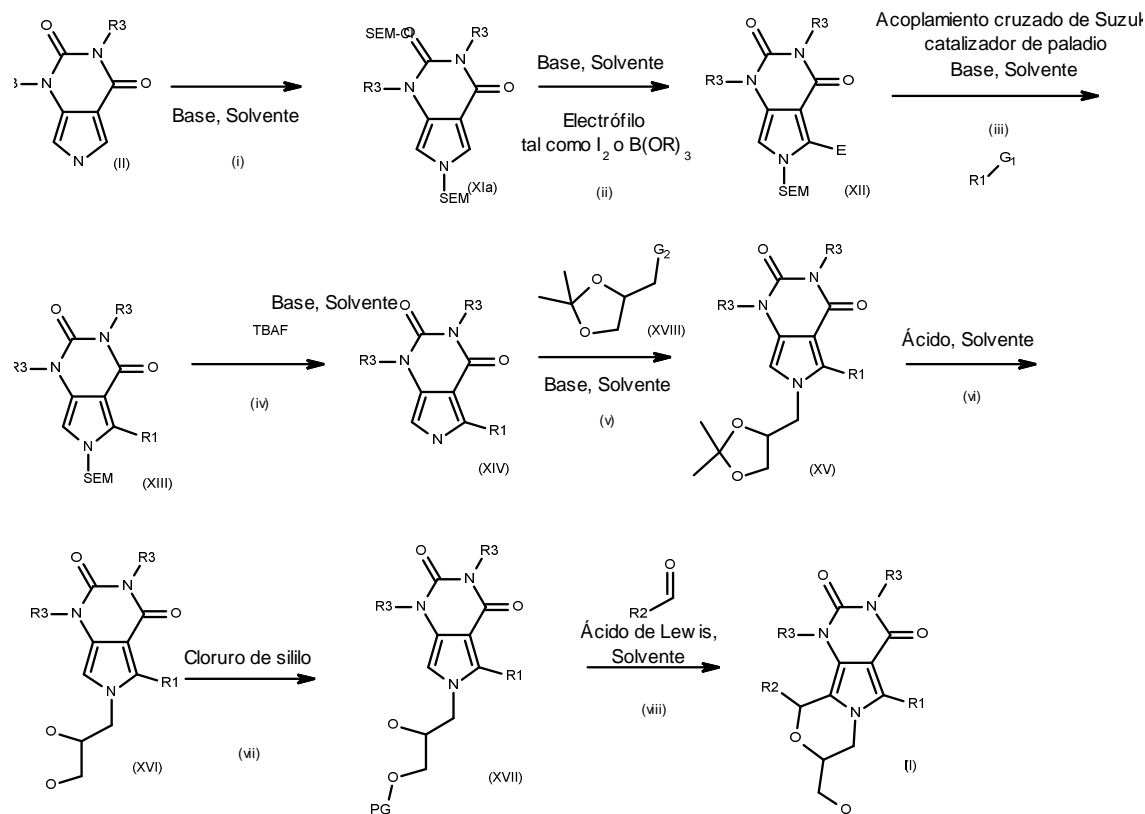
20 Pasos 3(i) y (ii). Los Intermediarios de la fórmula (XI) se pueden preparar en un proceso de dos pasos mediante la reacción de anhídrido acético y dimetil-urea, seguida por una acilación de Friedel-Crafts utilizando el cloruro de acilo requerido, en la presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como cloruro de zinc o tricloruro de aluminio.

25 Paso 3(iii). Un intermediario de la fórmula (VII) se puede preparar mediante la halogenación de un intermediario de la fórmula (XI), en la presencia o en ausencia de un iniciador de radicales. De una manera

adecuada, se puede utilizar bromo en cloroformo.

Los compuestos de la fórmula (I), en donde X, R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 4.

Esquema 4



5 en donde G¹ representa haluro o éster de boronato, G² representa haluro o triflato, y PG representa trialquil-sililo.

10 Paso 4(i). Un intermediario de la fórmula (XIa) se puede preparar mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (II) con SEM-Cl en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio en tetrahidrofurano (THF)

Paso 4(ii). Un intermediario de la fórmula (XII) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XI), mediante la reacción con un electrófilo adecuado, tal como I₂ o B(OR)₃, en la presencia de una base adecuada, tal como LDA o BuLi. La persona experta reconocerá que las especies C5-litiadas se pueden formar previamente o se pueden formar *in situ* en la presencia del electrófilo apropiado.

15 Paso 4(iii). Un intermediario de la fórmula (XIII) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XII) por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compuesto de la fórmula R¹-G¹, en la presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (0) o 1,1''bis-(diterbutil-fosfino)-ferroceno / dicloruro de paladio (Johnson Matthey PD-118).

20 Paso 4(iv). Un intermediario de la fórmula (XIV) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XIII), mediante la remoción del grupo protector de SEM en la presencia de un reactivo, tal como TBAF en tetrahidrofurano (THF).

Paso 4(v). Un intermediario de la fórmula (XV) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XIV), mediante la reacción con un electrófilo adecuado, tal como el Intermediario (XVIII), en la presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio en tetrahidrofurano (THF).

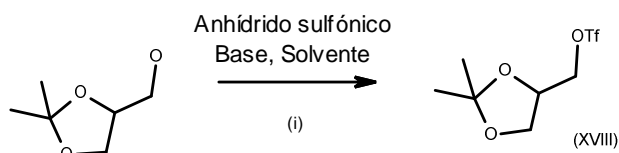
25 Paso 4(vi). Un intermediario de la fórmula (XVI) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XV), mediante la remoción del grupo protector de acetoniada en la presencia de un ácido, tal como HCl en dietil-éter.

Paso 4(vii). Un intermediario de la fórmula (XVII) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XVI), mediante la reacción con un cloruro de sililo adecuado en la presencia de una base adecuada, tal como cloruro de *tert*-butil-dimetil-sililo en la presencia de imidazol en *N,N*-dimetil-formamida (DMF).

5 Paso 4(viii). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XVII), mediante la reacción con el aldehído requerido y la aplicación de calor en un solvente adecuado, tal como etanol, en la presencia de un ácido prótico, tal como TFA, y un ácido de Lewis catalítico, tal como triflato de bismuto.

Un intermediario de la fórmula (XVIII) se puede preparar de acuerdo con el esquema 5.

Esquema 5

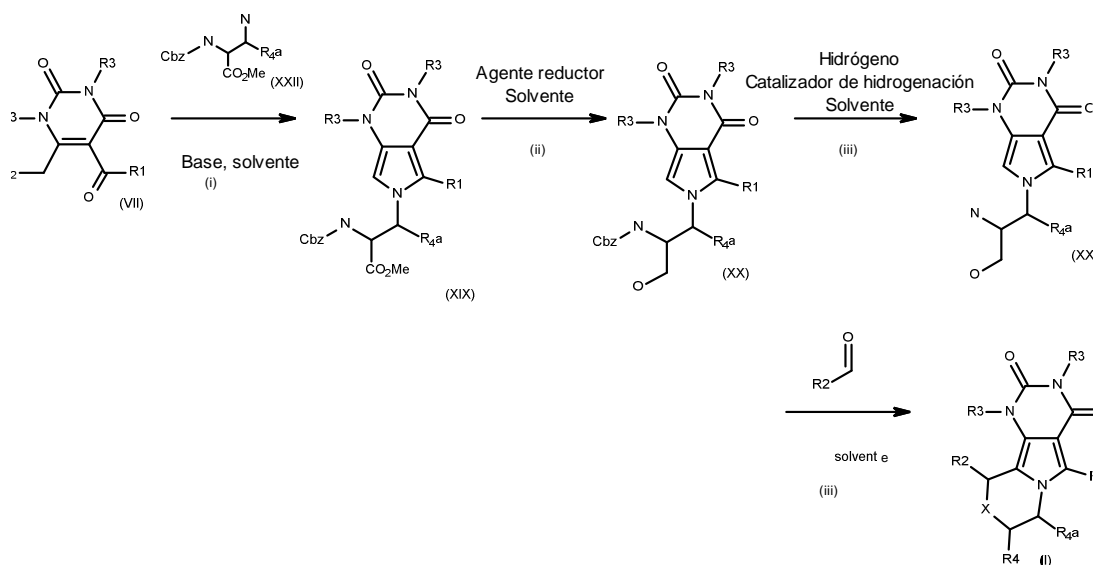


10

Paso 5(i). Un intermediario de la fórmula (XVIII) se puede preparar a partir del alcohol comercialmente disponible mediante la reacción con un anhídrido sulfónico adecuado en la presencia de una base adecuada, tal como anhídrido trifluoro-metan-sulfónico en la presencia de 2,6-lutidina en tetrahidrofurano (THF).

15 Los compuestos de la fórmula (I), en donde X, R¹, R², R³, R⁴ y R^{4a} son como se definen anteriormente en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 6.

Esquema 6



en donde G² representa haluro, de preferencia bromuro.

20 Paso 6(i). Un intermediario de la fórmula (XIX) se puede preparar mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (VII), con un intermediario de la fórmula (XXII), en la presencia de una base adecuada, tal como trietil-amina en etanol.

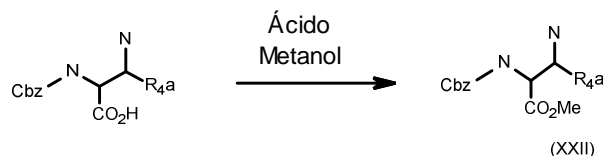
Paso 6(ii). Un intermediario de la fórmula (XX) se puede preparar mediante el tratamiento de un intermediario de la fórmula (XIX), con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio-cloruro de litio en etanol.

25 Paso 6(iii). Un intermediario de la fórmula (XXI) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XX), mediante la remoción del grupo protector de Cbz bajo condiciones de hidrogenación catalítica, utilizando un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbón en etanol

30 Paso 6(iv). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXI), mediante la reacción con el aldehído requerido y la aplicación de calor en un solvente apropiado tal como etanol.

Un intermediario de la fórmula (XXII) se puede preparar de acuerdo con el esquema 7.

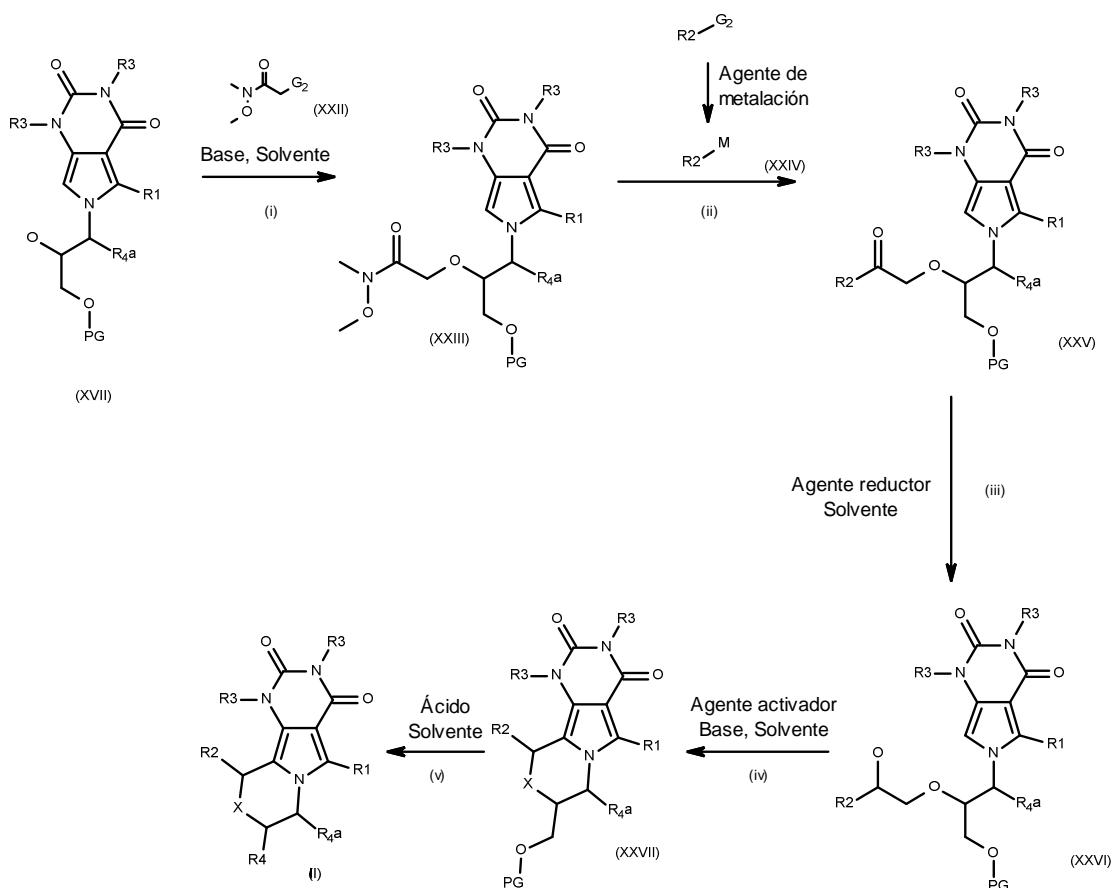
Esquema 7



- 5 Paso 7(i). Un intermediario de la fórmula (XXII) se puede preparar a partir del aminoácido comercialmente disponible mediante la reacción con metanol (MeOH) en la presencia de ácido anhidro, preparado mediante la adición de cloruro de acetilo hasta metanol (MeOH).

Los compuestos de la fórmula (I), en donde específicamente $X = -CH_2O-$, como se define anteriormente, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{4a} son como se definen anteriormente en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 8.

10 Esquema 8



en donde G_2 representa haluro, de preferencia bromuro o yoduro, y PG representa un grupo protector, tal como trialquil-sililo.

- 15 Paso 8(i). Un intermediario de la fórmula (XXIII) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (XVII), mediante la reacción con un intermediario de la fórmula (XXII), en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como carbonato de potasio en acetona.

- 20 Paso 8(ii). Un intermediario de la fórmula (XXV) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXIII), mediante la reacción con un intermediario de la fórmula (XXIV), en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano (THF). Un intermediario de la fórmula (XXIV) se puede preparar directamente a partir del compuesto de halógeno apropiado y un agente de metalación adecuado, tal como cloruro de isopropil-magnesio/cloruro de litio.

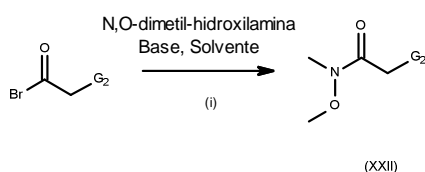
Paso 8(iii). Un intermediario de la fórmula (XXVI) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXV) mediante el tratamiento con un agente de reducción adecuado en un solvente adecuado, tal como borohidruro de sodio en metanol (MeOH).

5 Paso 8(iv). Un intermediario de la fórmula (XXVII) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXVI) mediante el tratamiento con un agente de activación adecuado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como anhídrido tríflico en la presencia de trietil-amina en dicloro-metano (DCM).

10 Paso 8(v). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXVII), mediante la remoción del grupo protector utilizando un ácido adecuado en un solvente adecuado, tal como ácido trifluoro-acético (TFA) en metanol (MeOH)-agua.

Un intermediario de la fórmula (XXII) se puede preparar de acuerdo con el esquema 9.

Esquema 9

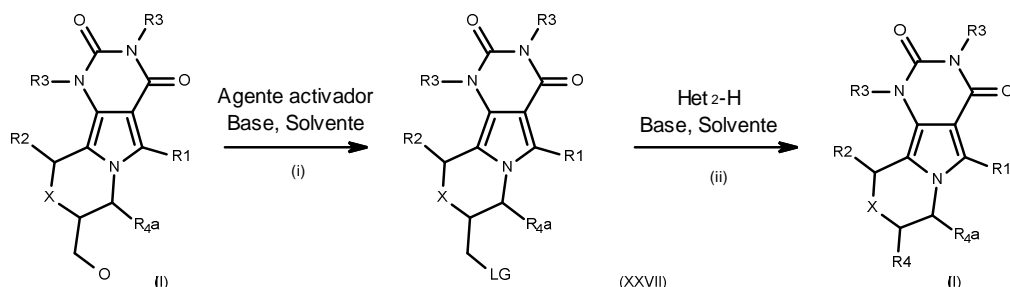


en donde G₂ es haluro, de preferencia bromuro.

15 Paso 9(i). Un intermediario de la fórmula (XXII) se puede preparar a partir del haluro de ácido comercialmente disponible mediante el tratamiento con N,O-dimetil-hidroxiilamina en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como carbonato de potasio en una mezcla bifásica de dicloro-metano (DCM)-agua.

20 Los compuestos de la fórmula (I), en donde X = O y R¹, R², R³, R⁴, R^{4a} y Het² son como se definen anteriormente en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 10.

Esquema 10



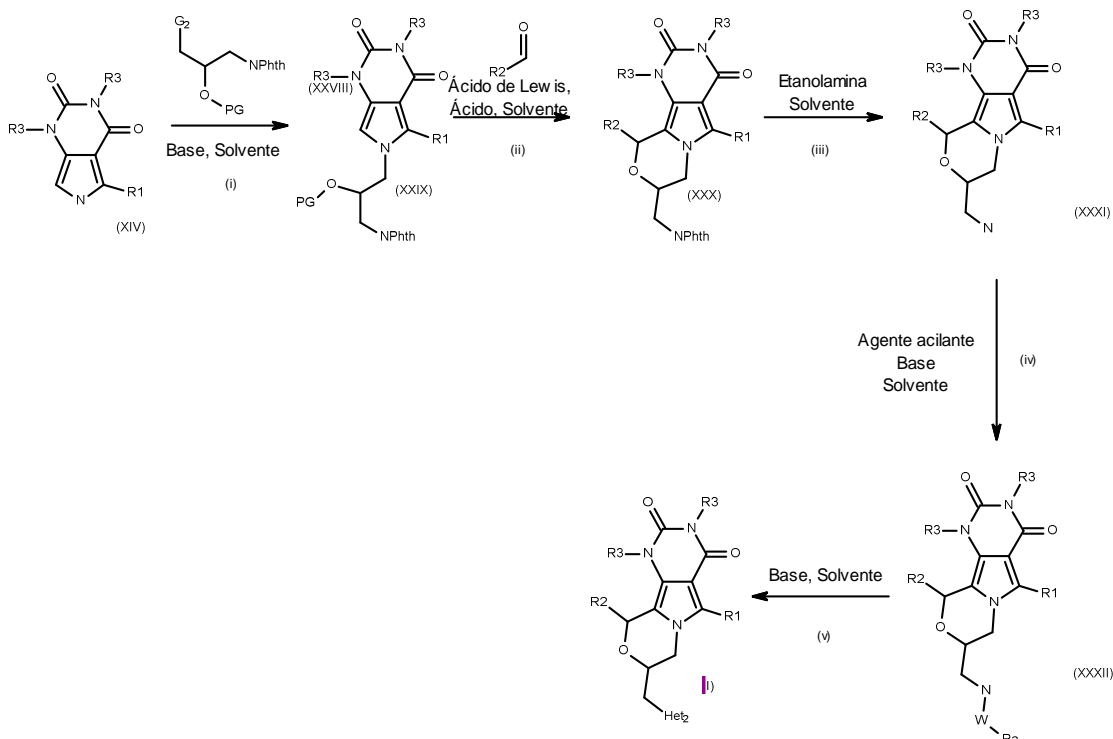
en donde LG es un grupo saliente, tal como metan-sulfonilo.

25 Paso 10(i). Un intermediario de la fórmula (XXVII) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (I) mediante el tratamiento con un agente de activación apropiado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como cloruro de metan-sulfonilo, en la presencia de trietil-amina en dicloro-metano (DCM).

30 Paso 10(ii). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXVII), mediante la reacción con un heterociclo adecuado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como carbonato de cesio en N,N-dimetil-formamida (DMF).

Los compuestos de la fórmula (I), en donde X = O y R¹, R², R³, R⁴, R^{4a} y Het² son como se definen anteriormente en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el esquema 11.

Esquema 11



en donde G₂ es haluro, de preferencia bromuro, PG es un grupo protector, tal como trialquil-sililo, W es específicamente C=O, y R_a es específicamente halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

5 Paso 11(i). Un intermediario de la fórmula (XXIX) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XIV), mediante la reacción con un intermediario de la fórmula (XXVIII), en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como carbonato de cesio en dimetil-acetamida.

Paso 11(ii). Se puede llevar a cabo de una manera similar al Paso 6(iv), con la adición de un ácido adecuado, tal como ácido trifluoro-acético (TFA).

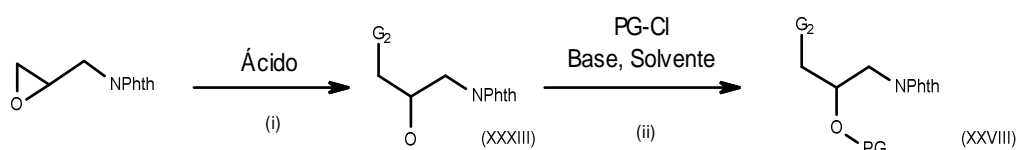
10 Paso 11(iii) La desprotección del grupo N-ftalimida se puede llevar a cabo utilizando etanolamina y la aplicación de calor.

Paso 11(iv). Un intermediario de la fórmula (XXXII) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXXI) mediante el tratamiento con un agente acilante adecuado en la presencia de una base adecuada en un solvente adecuado, tal como un cloruro de halo-alquilo en la presencia de di-isopropil-etil-amina en dicloro-metano (DCM).

15 Paso 11(v). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar a partir de un intermediario de la fórmula (XXXII) mediante el tratamiento con una base adecuada en un solvente adecuado con aplicación de calor, por ejemplo, hidruro de sodio en tetrahidrofurano (THF).

Un intermediario de la fórmula (XXVIII) se puede preparar de acuerdo con el esquema 12.

Esquema 12



20 en donde G₂ es haluro, de preferencia bromuro, y PG es un grupo protector adecuado, tal como trialquil-sililo.

Paso 12(i). Un intermediario de la fórmula (XXXIII) se puede preparar a partir del epóxido comercialmente disponible mediante el tratamiento con un ácido adecuado, tal como HBr concentrado.

Paso 12(ii). Un intermediario de la fórmula (XXVIII) se puede preparar a partir de un intermediario de la

fórmula (XXXIII) mediante una reacción análoga al Paso 4(vii).

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden componer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores del pH, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

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

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 15 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,
- 20 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 %, del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, éstas son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas bien conocidas en este campo. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservantes.

Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula componente mixta, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un envase presurizado, bomba, aspersor, atomizador, o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

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

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras se empacan utilizando materiales conocidos para prevenir su exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

Se sabe que el canal de cloruro de CFTR está asociado con un número de enfermedades y condiciones, incluyendo fibrosis quística (CF) (Quinton, *Physiol. Rev.* 79: S3-S22 (1999); Boucher, *Eur. Respir. J* 23: 146-58 (2004)), enfermedad renal poliquística (O'Sullivan y colaboradores, *Am. J. Kidney Dis.* 32: 976-983 (1998); Sullivan y colaboradores, *Physiol. Rev.* 78: 1165-91 (1998); Strong y colaboradores, *J Clin. Invest.* 93: 347-54 (1994); Mall y colaboradores, *Gastroenterology* 126: 32-41 (2004); Hanaoka y colaboradores, *Am. J. Physiol.* 270: C389-C399 (1996); Kunzelmann y colaboradores, *Physiol. Rev.* 82: 245-289 (2002); Davidow y colaboradores, *Kidney Int.* 50: 208-18 (1996); Li y colaboradores, *Kidney Int.* 66: 1926-38 (2004); Al-Awqati, *J Clin. Invest.* 110: 1599-1601 (2002); Tiagarajah y colaboradores, *Curr. Opin. Pharmacol.* 3: 594-99 (2003)), y diarrea secretora (Clarke y colaboradores, *Science* 257: 1125-28 (1992); Gabriel y colaboradores, *Science* 266: 107-109 (1994); Kunzelmann y Mall, *Physiol. Rev.* 82: 245-89 (2002); Field, M. *J Clin. Invest.* 111: 931-43 (2003); y Tiagarajah y colaboradores, *Gastroenterology* 126: 511-519 (2003)).

Los compuestos de la fórmula (I), en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras de CFTR, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta. Los compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) pueden ser útiles *in vivo* en el desarrollo de modelos de fibrosis quística.

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

Realización 23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de la enfermedad renal poliquística y diarrea, de una manera más adecuada enfermedad renal poliquística, diarrea secretora infecciosa, diarrea de viajeros, diarrea asociada con VIH y síndrome de intestino irritable (IBS) con diarrea predominante.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 2,000 miligramos de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los

mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y la condición individual, del trastorno o de la enfermedad, o de la gravedad de la misma, que sea tratada. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

- 5 Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1 y 100 miligramos/kilogramo.

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

- 15 Ensayo IonWorks Quattro:

La actividad de CFTR se puede cuantificar mediante los métodos electrofisiológicos, utilizando la configuración de célula entera de la técnica de sujetador de parche (Hamill O, Marty A, Neher E, Sakmann B y Sigworth F. 'Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches'. Pflugers Archive 1981 391: 85-100). Este ensayo mide directamente las corrientes asociadas con el flujo de cloruro a través de los canales de CFTR, mientras que se mantiene o se ajusta el voltaje transmembrana. Este ensayo puede utilizar ya sea micropipetas de vidrio individuales o bien arreglos planos paralelos para medir la actividad de CFTR a partir de los sistemas celulares nativos o recombinantes. Las corrientes medidas utilizando los arreglos planos paralelos se pueden cuantificar utilizando un instrumento apropiadamente equipado, tal como el IonWorks Quattro (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA). El sistema Quattro puede medir las corrientes de CFTR a partir de ya sea una sola célula por pozo de registro (configuración HT) o bien de una manera alternativa a partir de una población de 64 células por pozo (Sujetador de Parche de Población PPC) (Finkel A, Wittel A, Yang N, Handran S, Hughes J, Costantin J. 'Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents'. J Biomol Screen. Agosto de 2006; 11(5): 488-96).

- 30 Cultivo celular:

Se utilizaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban establemente los canales de WT-CFTR para los experimentos IonWorks Quattro. Las células se mantuvieron a 37°C en el 5 % en volumen/volumen de CO₂. hasta el 100 % de humedad en el medio MEM-alfa complementado con el 10 % (volumen/volumen) de suero fetal de becerro (FCS), 100 Unidades/mililitro de Penicilina/Estreptomocina, y 100 microgramos/ litro de metotrexato. Para los experimentos, las células se hicieron crecer en matraces de cultivo de tejido de 225 cm² hasta ser casi confluentes. Las células se removieron del matraz utilizando tripsina-EDTA y se volvieron a suspender en la solución de registro solución extracelular para la experimentación inmediata.

Ensayo de inhibidor de CFTR:

Las células, en una densidad de 1.5 a 2 millones por mililitro, se colocaron en el sistema Quattro, se agregaron a la placa de parche plana, y se dejó que los sellos se establecieran durante 5 a 10 minutos. Después de evaluar las resistencias de los sellos (típicamente >50 MΩ), se obtuvo el acceso a las células enteras mediante perforación con 100 microgramos/mililitro de anfotericina B. Las corrientes de la línea base se midieron mediante una exploración del pre-compuesto obtenida mediante la aplicación de una rampa de voltaje de -100 a +100 mV. La CFTR se activó mediante la adición de forskolina 10 μM a cada uno de los 384 pozos de la placa de parche. Después de 5 minutos de incubación, se midieron las corrientes del post-compuesto 1, nuevamente mediante la aplicación de una rampa de voltaje de -100 a +100 mV. Entonces se agregaron a la placa de parche los compuestos de prueba, diluidos a partir de suministros 10 mM en sulfóxido de dimetilo (DMSO) en la solución extracelular, y se incubaron durante 10 minutos adicionales. Las corrientes del post-compuesto 2 se midieron mediante la aplicación de la misma rampa de voltaje de -100 a +100mV. La inhibición de CFTR se determinó a partir de la diferencia en la corriente entre la adición de forskolina (post-compuesto 1), y el compuesto de prueba (post-compuesto 2). Esto se determinó en ambos -100mV y +100 mV, lo cual representa la corriente hacia adentro y hacia afuera, respectivamente.

Soluciones:

55 Solución extracelular (ECS): NaCl 145 mM, CsCl 4 mM, D-glucosa 5 mM, TES 10 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, pH de 7.4 con NaOH.

Solución intracelular (ICS): L-Ácido aspártico 113 mM, CsOH 113 mM, CsCl 27 mM, NaCl 1 mM, MgCl₂ 1 mM, EGTA 1 mM, TES 10 mM. pH de 7.2 con CsOH. Esterilizada en filtro antes de usarse.

ES 2 650 372 T3

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

Tabla A. Actividad inhibitoria de los compuestos de la fórmula (I)

Ejemplo Número	CFTR IC ₅₀ (μM) Corriente hacia adentro
1.1	4.64
1.2	1.58
1.3	>30
1.7	5.42
1.9	6.31
1.10	6.37
1.12	10.78
1.14	11.53
1.17	18.11
1.23	29.94
1.26	1.90
2.4	4.98
2.6	7.62
2.9	0.59
3.1	0.70
3.2	0.64
3.6	8.26
4.1	4.23
4.2	>30

Ejemplo Número	CFTR IC ₅₀ (μM) Corriente hacia adentro
4.3	3.16
5.1	3.24
6	0.05
6.1	0.24
7.0a	0.09
7.1a	0.61
8.0a	0.07
8.1a	0.12
9b	8.06
11a	0.31
12	0.60
12.1	5.07
12.2	0.24
12.4	0.54
12.5	0.62
13	3.53
14	1.96

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

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y

5 cuando menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y los otros agentes terapéuticos en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

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

10 En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbujas, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

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

20 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

25 De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el compuesto de la fórmula (I) o (Ia) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el compuesto de la fórmula (I) o (Ia) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I) o (Ia).

30 La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por CFTR, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas), con un compuesto de la fórmula (I).

35 En una realización, la invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activos seleccionados a partir de un agente anti-diarreico, incluyendo un agente de rehidratación oral; un antibiótico; y un agente anti-motilidad, tal como loperamida.

40 Las combinaciones individuales específicas que pueden proporcionar beneficios de tratamiento particulares incluyen una combinación de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y loperamida.

Ejemplos

55 Condiciones generales:

Los espectros de masas se adquirieron en sistemas de LC-MS, SFC-MS, o GC-MS, empleando métodos de electroaspersión, químicos, y de ionización por impacto de electrones de un número de instrumentos de las

siguientes configuraciones: sistemas de HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas Agilent 6110, o un espectrómetro de masas Micromass Platform o un espectrómetro de masas Thermo LTQ; un sistema de UPLC Waters Acquity con un espectrómetro de Masas SQD, un sistema de HPLC Waters FractionLynx con un espectrómetro de masas 3100, un sistema Waters UPC2 con un espectrómetro de masas TQD o un sistema de SFC-MS Waters Prep100 con un espectrómetro de masas SQD2. [M+H]⁺ se refiere a un ion molecular protonado de la especie química.

Los espectros de RMN se ejecutaron en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE de 400 MHz o 500 MHz utilizando ICON-NMR, bajo el control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298K, a menos que se indique de otra manera, y fueron referenciados en relación con la resonancia del solvente.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

	BOC	terbutil-carboxilo
	br	amplia
20	CBA	intercambio de cationes débiles (por ejemplo, columnas Isolute® CBA de Biotage)
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
	de	exceso diaestereomérico
25	d.e.	exceso diaestereomérico
	°C	°C
	DCM	dicloro-metano
	DIPEA	di-isopropil-etil-amina
	DMAP	4-dimetil-amino-piridina
30	DMF	N,N-dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ee	exceso enantiomérico
	e.e.	exceso enantiomérico
	EtOAc	acetato de etilo
35	EtOH	etanol
	GC-MS	cromatografía de gases y espectrometría de masas
	h	hora(s)
	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
40	Int.	intermediario
	IR	espectroscopía infrarroja
	LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas

	LC-MS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	2-Me-THF	2-metil-tetrahidrofurano
	MS	espectrometría de masas
5	m	multiplete
	mult	multiplete
	min	minutos
	mL	mililitro(s)
	m/z	proporción de la masa a la carga
10	NaOH	hidróxido de sodio
	NBS	N-bromo-succinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
	O/N	durante la noche
	Pd-118	1,1''bis-(diterbutil-fosfino)-ferroceno/dicloruro de paladio
15	ppm	partes por millón
	PS	soportado por polímero
	PE-AX	PE-intercambio de aniones (por ejemplo, columnas Isolute® PE-AX de Biotage)
	RT	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
20	s	singulete
	SCX-2	intercambio de cationes fuertes (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
	SEM-Cl	(2-(cloro-metoxi)-etil)-trimetil-silano
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	t	tripleto
25	T3P®	solución de 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosforinano
	TBAF	solución de fluoruro de tetrabutil-amonio
	TEA	tri-etil-amina
	TFA	ácido trifluoro-acético
	THF	tetrahidrofurano
30	UPLC	cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento

Haciendo referencia a los siguientes ejemplos, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron empleando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en la materia.

Los diferentes materiales de partida, intermediarios, y los compuestos de las realizaciones preferidas se pueden aislar y purificar, donde sea apropiado, utilizando técnicas convencionales, tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se informe de otra manera, todos los materiales de partida se obtienen con los proveedores comerciales, y se utilizan sin mayor purificación. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante los procedimientos de formación de sales conocidos.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que las estructuras químicas dentro de esta especificación solamente

ES 2 650 372 T3

pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

Si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC analítica son como sigue:

BajopH_v002

5 Columna: Phenomenex Gemini C18 50 x 4.6 milímetros, 3.0 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H₂O, B: MeOH, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 1.0 mililitro/minuto.

Gradiente: Del 5 % al 95 % de B en 2.0 minutos, 0.2 minutos con el 95 % de B.

10 2minLC_v003

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

15 Gradiente: 0.20 minutos con el 5 % de B; del 5 % al 95 % de B en 1.30 minutos, 0.25 minutos con el 95 % de B.

10minLC_v003

Columna: Waters BEH C18, 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

20 Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 % de B; del 5 % al 95 % de B en 7.80 minutos, 1.00 minutos con el 95 % de B.

2minLC_30_v003

25 Columna: Waters BEH C18 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

30 Gradiente: 0.25 minutos con el 30 % de B; del 30 % al 95 % de B en 1.00 minutos, 0.25 minutos con el 95 % de B.

2minBajopH:

Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.

Temperatura: 50°C.

Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %.

35 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.0 minutos con el 5 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 5 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 5 % de B.

2minBajopHv01:

Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.

ES 2 650 372 T3

- Temperatura: 50°C.
- Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %.
- Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.
- Gradiente: 0.0 minutos con el 5 % de B, de 0.2 a 1.55 minutos con el 5 al 98 % de B, de 1.55 a 1.75 minutos con el 98 % de B, de 1.75 a 1.8 minutos con el 98 al 5 % de B.
- 5 2minBajopHv03:
- Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.
- Temperatura: 50°C.
- Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %.
- 10 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.
- Gradiente: 0.0 minutos con el 5 % de B, de 0.2 a 1.8 minutos con el 5 al 98 % de B, de 1.8 a 2.1 minutos con el 98 % de B, de 2.1 a 2.3 minutos con el 98 % de B.
- 2minBajopH30:
- Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.
- 15 Temperatura: 50°C.
- Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %.
- Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.
- Gradiente: 0.0 minutos con el 30 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 30 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 30 % de B.
- 20 2minBajopH50:
- Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.
- Temperatura: 50°C.
- Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %.
- Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.
- 25 Gradiente: 0.0 minutos con el 50 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 50 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 50 % de B.
- 2minBajopH80:
- Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.
- Temperatura: 50°C.
- 30 Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %.
- Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.
- Gradiente: 0.0min 80 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 80 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 80 % de B.
- 10minBajopH:
- 35 Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 100 milímetros.
- Temperatura: 50°C.
- Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0.1 % B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 %.
- Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.
- Gradiente: 0.0 minutos con el 2 % de B, de 0.5 a 8.0 minutos con el 2 al 98 % de B, de 8.0 a 9.0 minutos

ES 2 650 372 T3

con el 98 % de B, de 9.0 a 9.1 minutos con el 98 al 2 % de B.

2minHighpH:

Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.

Temperatura: 50°C.

5 Fase móvil: A: agua + amoníaco al 0.1 % de B: acetonitrilo + amoníaco al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.0 minutos con el 5 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 5 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 5 % de B.

2minHighpH30:

10 Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.

Temperatura: 50°C.

Fase móvil: A: agua + amoníaco al 0.1 % de B: acetonitrilo + amoníaco al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.

15 Gradiente: 0.0 minutos con el 30 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 30 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 30 % de B.

2minHighpH50:

Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.

Temperatura: 50°C.

Fase móvil: A: agua + amoníaco al 0.1 % de B: acetonitrilo + amoníaco al 0.1 %.

20 Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto

Gradiente: 0.0 minutos con el 50 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 50 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 50 % de B.

2minHighpH80:

Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.

25 Temperatura: 50°C.

Fase móvil: A: agua + amoníaco al 0.1 % de B: acetonitrilo + amoníaco al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 1.0 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.0 minutos con el 80 % de B, de 0.2 a 1.3 minutos con el 80 al 98 % de B, de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 % de B, de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 80 % de B.

30 10minHighpH:

Columna: Waters Acquity CSH 1.7 micras, 2.1 x 100 milímetros.

Temperatura: 50°C.

Fase móvil: A: agua + amoníaco al 0.1 % de B: acetonitrilo + amoníaco al 0.1 %.

Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.

35 Gradiente: 0.0 minutos con el 2 % de B, de 0.5 a 8.0 minutos con el 2 al 98 % de B, de 8.0 a 9.0 minutos con el 98 % de B, de 9.0 a 9.1 minutos con el 98 al 2 % de B.

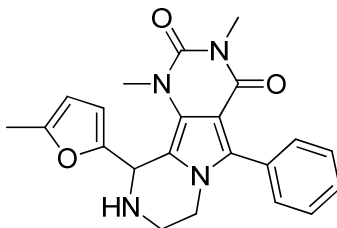
Preparación de los compuestos finales

40 A menos que se indique de otra manera, el nombre químico se refiere al compuesto racémico o a la mezcla diaestereomérica. El término 'Enantiómero 1' se refiere al más activo de los enantiómeros separados y no indica la posición relativa del pico eluido dentro del cromatograma (en donde la separación se logra mediante

cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las condiciones especificadas). El término 'Diaestereómero 1' se refiere al más activo de los diaestereómeros separados y no indica la posición relativa del pico eluido dentro del cromatograma (en donde la separación se logra mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las condiciones especificadas).

5 Ejemplo 1.1

1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



- 10 La 6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona (Intermediario A) (519 miligramos, 1.740 mili-moles) en EtOH (3 mililitros) se trató con 5-metil-furan-2-carbaldehído (comercial) (0.173 mililitros, 1.740 milimoles), y se calentó a 100°C durante 30 minutos utilizando irradiación con microondas. Se agregó una porción adicional de 5-metil-furan-2-carbaldehído (0.173 mililitros, 1.740 milimoles), y se continuó el calentamiento a 100°C durante 10 minutos. El solvente se removió bajo presión reducida, y la purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 40 al 80 % de EtOAc en isohexanos, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 5.97 (1H, d), 5.89 (1H, d), 5.73 (1H, s), 3.77-3.74 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.06 (1H, br s), 2.92-2.86 (2H, m), 2.26 (3H, s);

LC-MS Rt = 0.85 minutos [M+H]⁺ 391 (Método 2minLC_v003).

- 20 La separación quiral del racemato mediante cromatografía de fluidos súper-críticos se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones, para proporcionar los compuestos enlistados posteriormente en la presente:

Fase móvil: 40 % de metanol (MeOH) / 60 % de CO₂.

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

- 25 Velocidad de flujo: 10 mililitros/minuto.

Volumen de inyección: 200 microlitros .

Los Ejemplos 1.2 y 1.3 son enantiómeros.

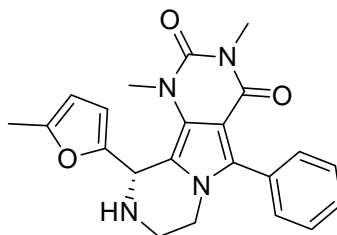
Ejemplo 1.2: Enantiómero 1 Rt = 5.06 minutos. (R)-1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41 (5H, m), 5.88 (1H, d), 5.80 (1H, d), 5.77 (1H, s), 3.97-3.83 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.18-3.07 (1H, m), 3.08-3.01 (1H, m), 2.32 (3H, s);

LC-MS Rt = 0.86 minutos [M+H]⁺ 391 (Método 2minLC_v003).

Pureza quiral >99 % de exceso enantiomérico (ee).

- 35 **Ejemplo 1.3:** Enantiómero 2 Rt = 3.26 minutos. (S)-1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona:



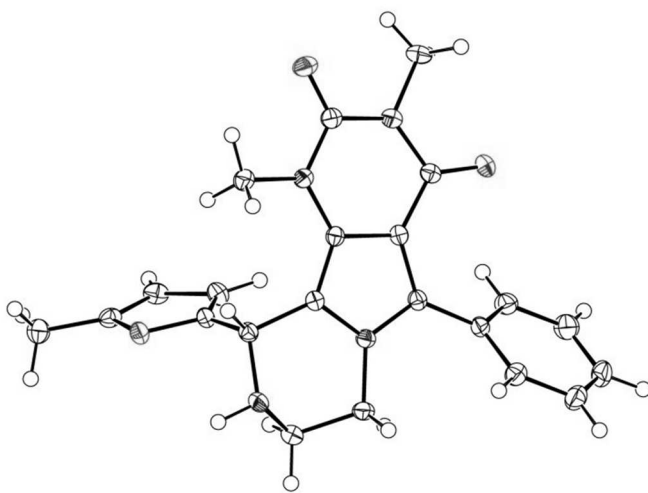
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.41 (5H, m), 5.88 (1H, d), 5.80 (1H, d), 5.76 (1H, s), 3.96-3.83 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.18-3.07 (1H, m), 3.07-3.00 (1H, m), 2.32 (3H, s);

LC-MS Rt = 0.85 minutos MS m/z 391 [M+H] (Método 2minLC_v003).

5 Pureza quiral del 95 % de exceso enantiomérico (ee).

Cristalografía de rayos-X

La estereoquímica absoluta de los enantiómeros se confirmó mediante cristalografía de rayos-X de la (S)-1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 1.3).



10

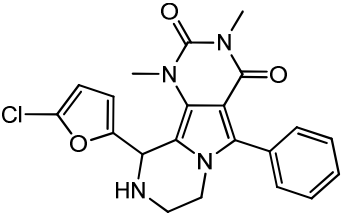
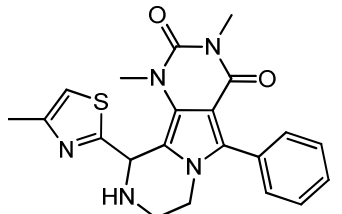
Fórmula empírica	$\text{C}_{22} \text{H}_{22} \text{N}_4 \text{O}_3$
Peso de la fórmula	390.44
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
15 Sistema del cristal	Ortorrómbico
Grupo de espacio	P212121
Dimensiones de célula unitaria	$a = 10.053(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 10$ $b = 11.832(3) \text{ \AA}$ $\beta = 11$ $c = 15.998(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 15$
20 Volumen	$1902.9(9) \text{ \AA}^3$
Z	4
Densidad (calculada)	1.363 gramos/ cm^3
Coefficiente de absorción	0.756 mm^{-1}

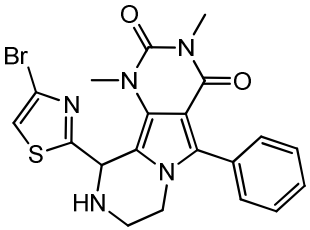
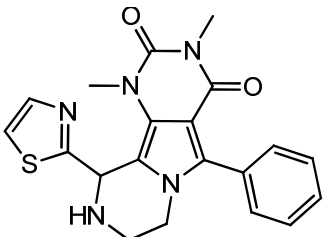
	F(000)	824
	Tamaño del cristal	0.40 x 0.33 x 0.03 mm ³
	Rango Theta para recolección de datos	4.65 a 66.69°
	Rangos de índice	-11<=h<=11, -14<=k<=14, -19<=l<=19
5	Reflexiones recolectadas	38080
	Reflexiones independientes	3361 [R(int) = 0.0382]
	Completo hasta theta = 66.69°	99.7%
	Corrección de absorción	Semi-empírica a partir de los equivalentes
	Transmisión máxima y mínima	0.9777 y 0.7519
10	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre F2
	Datos/restricciones/parámetros	3361 / 0 / 265
	Idoneidad del ajuste sobre F2	1.079
	Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0248, wR2 = 0.0640
	Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0253, wR2 = 0.0647
15	Parámetro estructural absoluto	0.01(14)
	Mayor diferencia de pico y agujero	0.147 y -0.175 e.Å ⁻³

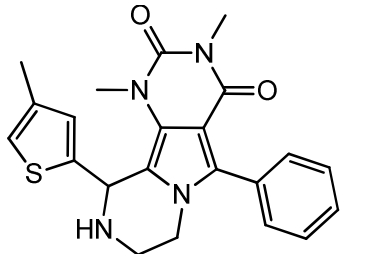
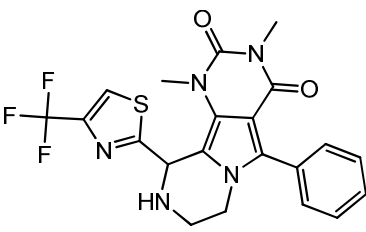
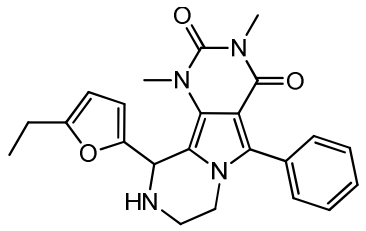
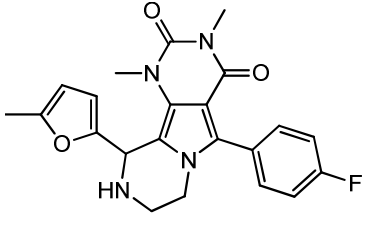
Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 1) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 1.1 a partir del intermediario A, el intermediario Aa, el intermediario Ab, el intermediario Be o el intermediario Bf (como sea apropiado), y un aldehído comercialmente disponible.

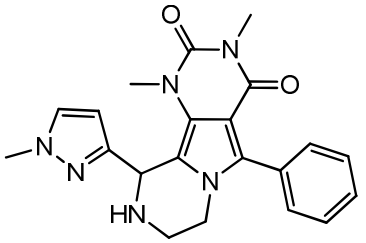
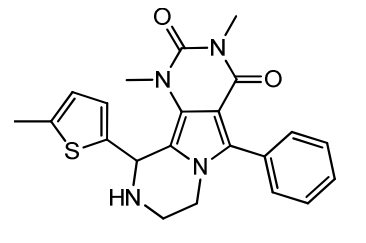
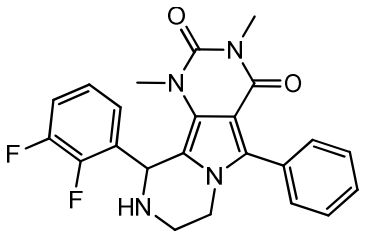
20

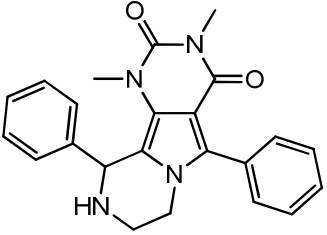
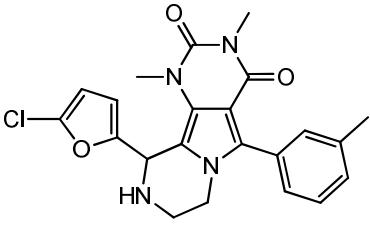
Tabla 1

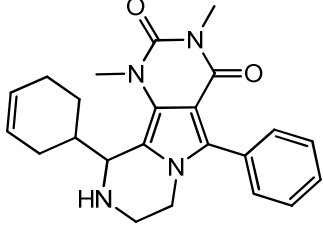
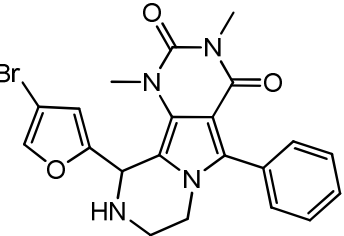
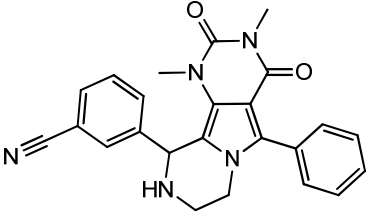
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.4		10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS: Rt 0.86 minutos; 393 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.49-7.44 (5H, m), 6.12 (1H, d), 5.96 (1H, d), 5.81 (1H, s), 3.96-3.86 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.11-3.08 (2H, m).
1.5		1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS: Rt 0.85 minutos; 408 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55-7.45 (5H, m), 6.88 (1H, s), 6.01 (1H, s), 3.99-3.88(2H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.18-3.06 (2H, m), 2.48 (3H, s).

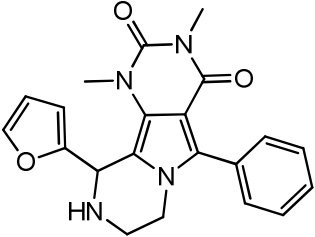
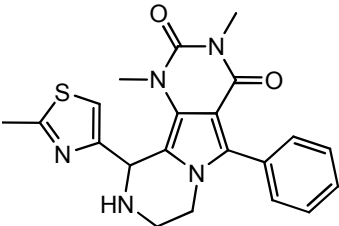
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.6		<p>10-(4-bromo-tiazol-2-il)- 1,3-dimetil-5-fenil- 7,8,9,10-tetrahidro- pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo- [3,4-d]-pirimidina- 2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.87 minutos; 473 [M+H]⁺; 2minLC_v003; ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.44 (5H, m), 7.24 (1H, s), 6.00 (1H, s), 3.99- 3.86 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.11-3.06 (2H, m), 2.86 (1H, bs).</p>
1.7		<p>1,3-dimetil-5-fenil-10- (tiazol-2-il)-7,8,9,10- tetrahidro-pirazino- [1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]- pirimidina-2,4(1H,3H)- diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.80 minutos; 394 [M+H]⁺; 2minLC_v003; ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (1H, d), 7.50-7.45 (5H, m), 7.35 (1H, d), 6.03 (1H, s), 3.97-3.86 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.12-3.09 (2H, m), 2.73 (1H, br s).</p>

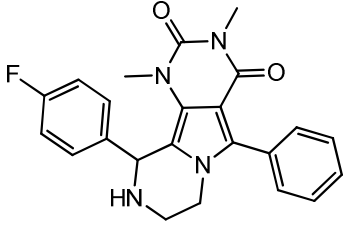
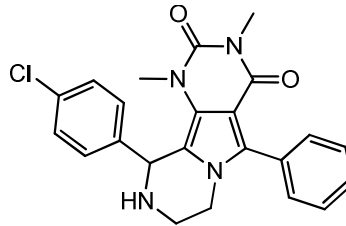
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.8		1,3-dimetil-10-(4-metil-tiofen-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	<p>LCMS: Rt 0.75 minutos; 407 [M+H]⁺; 2minBajopH;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.45 (5H, m), 6.88 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.92 (1H, s), 3.96-3.92 (1H, m), 3.85-3.71 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.26-3.19 (1H, m), 3.07-3.04 (1H, m), 1.21 (3H, s).</p>
1.9		1,3-dimetil-5-fenil-10-(4-(trifluoro-metil)-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	<p>LCMS: Rt 0.94 minutos; 462 [M+H]⁺; 2minLC_v003;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (1H, s); 7.49-7.39 (5H, m); 6.11 (1H, d); 3.86-3.71 (3H, m); 3.48 (3H, s); 3.18 (3H, s); 3.15-3.07 (1H, m); 3.01-2.89 (1H, m).</p>
1.10		10-(5-etil-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	<p>LCMS: Rt 0.89min; 404 [M+H]⁺; 2minLC_v003;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.44 (5H, m), 5.89 (1H, d), 5.81 (1H, d), 5.76 (1H, s), 3.93-3.83 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.14-3.01 (2H, m), 2.67 (2H, q), 1.25 (3H, t).</p>
1.11		5-(4-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	<p>LC-MS: Rt 0.87 minutos; 409 [M+H]⁺; 2minLC_v003.</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (2H, dd), 7.18 (2H, t), 5.89 (1H, d), 5.81 (1H, d), 5.78 (1H, s), 3.91-3.87 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.17-3.05 (2H, m), 2.32 (3H, s).</p>

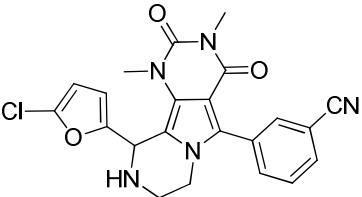
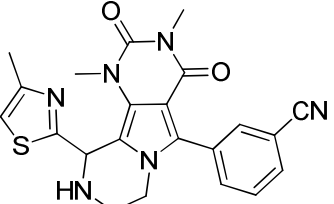
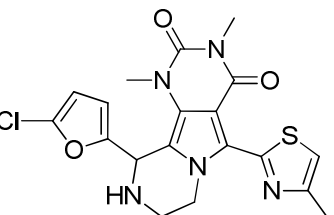
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.12		1,3-dimetil-10-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LC-MS: Rt 0.76 minutos; 391 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.48-7.43 (5H, m), 7.29 (1H, d), 5.89 (1H, d), 5.86 (1H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.19-3.13 (1H, m), 3.03 (1H, dt).
1.13		1,3-dimetil-10-(5-metil-tiofen-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LC-MS: Rt 0.87 minutos; 407 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003;
1.14		10-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LC-MS: Rt 0.87 minutos; 423 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55-7.45 (5H, m), 7.17 (1H, q), 7.03 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.18 (1H, s), 4.0-3.6 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.2 (1H, bs).

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.15		1,3-dimetil-5,10-difenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	<p>LC-MS: Rt 0.87 minutos; 387 [M+H]⁺; 2minLC_v003;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52-7.42 (5H, m), 7.35 (2H, t), 7.27 (1H, t), 7.17 (2H, d), 5.79 (1H, s), 3.85-3.74 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.87-2.83 (1H, m), 2.78-2.72 (1H, m).</p>
1.16		10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-tolil)-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	<p>LCMS: Rt 3.33 minutos; [M+H]⁺ 425; 10minBajopH</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (1H, t), 7.30-7.20 (3H, m), 6.39 (1H, d), 6.07 (1H, d), 5.80 (1H, s), 3.83-3.63 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.98-2.90 (1H, m), 2.8-2.77 (1H, m), 2.36 (3H, s).</p>

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.17		10-(ciclohex-3-en-1-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS: Rt 0.88 minutos; 390 [M+H] ⁺ ; 2minLC_placas_v002;
1.18		10-(4-bromo-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS: Rt 0.88 minutos; 457 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51-7.43 (6H, m), 6.06 (1H, s), 5.82 (1H, s), 3.96-3.86 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.09-3.06 (2H, m).
1.19		3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-10-il)-benzonitrilo	LCMS: Rt 0.83 minutos; 411 [M+H] ⁺ ; 2minLC_placas_v002;

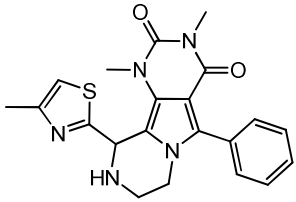
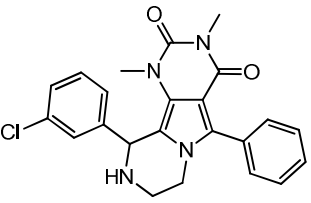
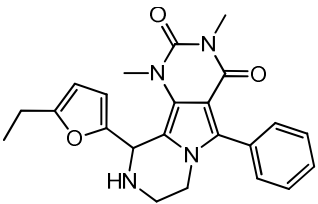
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.20		<p>10-(furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.82 minutos; 377 [M+H]⁺; 2minLC_v003;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (1H, s), 7.47-7.42 (5H, m), 6.39 (1H, dd), 6.02 (1H, d), 5.80 (1H, s), 3.78-3.75 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.12 (1H, br s), 2.96-2.87 (2H, m).</p>
1.21		<p>1,3-dimetil-10-(2-metil-tiazol-4-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.81 minutos; 408 [M+H]⁺; 2minLC_v003;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.45 (5H, m), 6.61 (1H, s), 5.95 (1H, s), 3.99-3.90 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.1 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.75 (3H, s).</p>

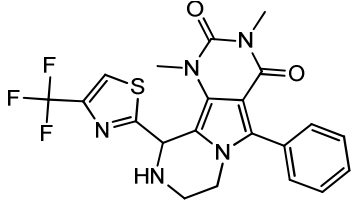
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.22		<p>10-(4-fluoro-phenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.9 minutos; 405 [M+H]⁺; 2minLC_v003;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.42 (5H, m), 7.22-7.14 (4H, m), 5.79 (1H, s), 3.84-3.72 (2H, m), 3.13 (6H, s), 2.86-2.83 (1H, m), 2.75-2.69 (1H, m).</p>
1.23		<p>10-(4-cloro-phenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.92 minutos; 421 [M+H]⁺; 2minLC_v003;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.45 (5H, m), 7.35 (2H, d), 7.12 (2H, d), 5.77 (1H, s), 3.95 (1H, dt), 3.86 (1H, dt), 3.35 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.00 (2H, dd).</p>

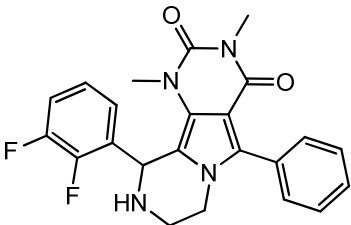
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
1.24		3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo	LC-MS: Rt 0.78 minutos [M+H] ⁺ 436.0 (Método 2minBajopH) ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (2H, obs t), 7.73 (1H, t), 7.62 (1H, t), 6.12 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.79 (1H, s), 3.96-3.85 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.11 (H, d), 3.09 (1H, d), 2.39 (1H, br s)
1.25		3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo	LC-MS: Rt 0.82 minutos [M+H] ⁺ 433.2 (Método 2minBajopH) ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (2H, obs t), 7.78-7.23 (3H, m), 7.61 (1H, t), 6.89 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.79 (1H, s), 4.01-3.91 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.25-3.11 (2H, m), 2.48 (3H, s)
1.26		10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LC-MS: Rt 0.83 minutos [M+H] ⁺ 433.4 (Método 2minBajopHv01) ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.08 (1H, d), 6.09 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.79 (1H, s), 4.76 (1H, dt), 4.09 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.13 (2H, dd), 2.52 (3H, obs d), 2.09 (1H, br s)

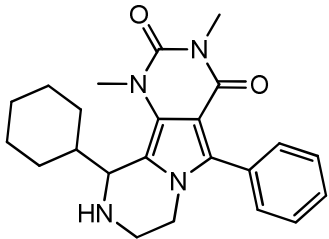
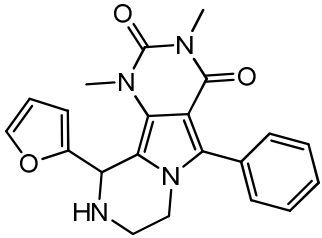
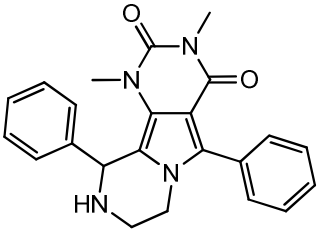
5 Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 1.1 a partir de la 6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona (Intermediario A) o del 3-(6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo (Intermediario Be), y un aldehído comercialmente disponible. El racemato resultante se separó mediante resolución cromatográfica de cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) para proporcionar los enantiómeros individuales.

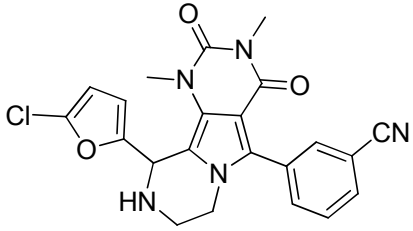
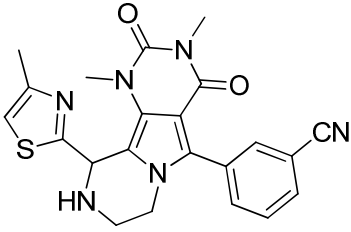
Tabla 2

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS, RMN, SFC
2.1	 <p>Enantiómero 1 de: 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.82 minutos; [M+H]⁺ 408; 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (5H, m), 6.85 (1H, s), 5.99 (1H, s), 3.99-3.86(2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.17-3.04 (2H, m), 2.47 (3H, s).</p> <p>SFC: Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras (2 columnas acopladas entre sí); Fase móvil: 35 % de 2-propanol + DEA al 0.1 % / 65 % de CO₂.</p> <p>Flujo: 10 mililitros/minuto.</p> <p>Detección: UV @ 220 nanómetros; Rt 5.13 minutos; >99.9 % de exceso enantiomérico (ee).</p>
2.2	 <p>Enantiómero 1 de: 10-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.90 minutos; [M+H]⁺ 421; 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.38 (5H, m), 7.22 (2H, d), 7.12 (1H, s), 6.95-6.92 (1H, m), 5.67 (1H, s), 3.88 (1H, dt), 3.80-3.73 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.92-2.90 (2H, m).</p> <p>SFC: Columna: Chiralcel AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras. Fase móvil: 40 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 60 % de CO₂. Flujo: 10 mililitros/minuto. Detección: UV @ 220 nanómetros; Rt 7.22 minutos; 98.5 % de exceso enantiomérico (ee).</p>
2.3	 <p>Enantiómero 1 de: 10-(5-etil-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.90 minutos; [M+H]⁺ 405; 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.34 (5H, m), 5.80 (1H, d), 5.72 (1H, d), 5.67 (1H, s), 3.85-3.74 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.05-3.91 (2H, m), 2.58 (2H, q), 1.16 (3H, t).</p> <p>SFC: Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras. Fase móvil: 30 % de metanol (MeOH) / 70 % de CO₂. Flujo: 10 mililitros/minuto. Detección: UV @ 220 nanómetros, Rt 8.99 minutos; 97.2 % de exceso enantiomérico (ee).</p>

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS, RMN, SFC
2.4	 <p data-bbox="464 663 676 689">Enantiómero 1 de:</p> <p data-bbox="349 712 794 824">1,3-dimetil-5-fenil-10-(4-(trifluoro-metil)-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p data-bbox="895 383 1318 439">LCMS: Rt 2.67 minutos; [M+H]⁺ 462; 10minLC_v003</p> <p data-bbox="831 461 1382 573">¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (1H, s), 7.49-7.39 (5H, m), 6.11 (1H, d), 3.86-3.71 (3H, m), 3.48 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.15-3.07 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m).</p> <p data-bbox="879 595 1334 651">SFC: Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 milímetros, 5 micras,</p> <p data-bbox="831 674 1382 730">Fase móvil: 40 % de 2-propanol + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 60 % de CO₂.</p> <p data-bbox="959 752 1254 779">Flujo: 10 mililitros/minuto.</p> <p data-bbox="831 801 1382 857">Detección: UV @ 220 nanómetros; Rt 5.37 minutos; 99.8 % de exceso enantiomérico (ee).</p>

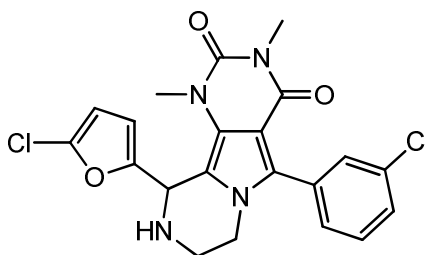
Ej.	Nombre de Estructura	LCMS, RMN, SFC
2.5	 <p data-bbox="464 1137 676 1160">Enantiómero 1 de:</p> <p data-bbox="331 1189 810 1267">10-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p data-bbox="895 826 1315 880">LCMS: Rt 0.85 minutos; [M+H]⁺ 423; 2minLC_v003</p> <p data-bbox="831 904 1378 1014">¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.45 (5H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 7.06-7.01 (1H, m), 6.51 (1H, t), 6.18 (1H, s), 4.03-3.88 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.05-3.02 (2H, m), 2.26 (3H, bs).</p> <p data-bbox="874 1039 1335 1093">SFC: Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras</p> <p data-bbox="831 1117 1378 1144">Fase móvil: 35 % de isopropanol / 65 % de CO₂.</p> <p data-bbox="962 1169 1251 1196">Flujo: 10 mililitros/minuto.</p> <p data-bbox="836 1220 1374 1274">Detección: UV @ 220 nanómetros; Rt 9.81 minutos; 98.2 % de exceso enantiomérico (ee).</p>

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS, RMN, SFC
2.6	 <p>Enantiómero 1 de: 10-ciclohexil-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.93 minutos; [M+H]⁺ 393; 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, acetona) δ 7.52 (2H, d), 7.47-7.40 (3H, m), 4.56 (1H, d), 4.07-4.00 (1H, m), 3.74 (1H, dt), 3.55 (3H, s), 3.28 (1H, dt), 3.23 (3H, s), 2.99-2.93 (1H, m), 1.78-1.17 (11H, m).</p> <p>SFC: Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras. Fase móvil: 35 % de metanol (MeOH) / 65 % de CO₂. Flujo: 10 mililitros/minuto. Detección: UV @ 220 nanómetros, Rt 5.59 minutos; >99.9 % de exceso enantiomérico (ee).</p>
2.7	 <p>Enantiómero 1 de: 10-(furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.82 minutos; [M+H]⁺ 377; 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.42 (6H, m), 6.33 (1H, dd), 5.97 (1H, d), 5.83 (1H, s), 3.97-3.85 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13-3.02 (2H, m).</p> <p>SFC: Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras. Fase móvil: 30 % de metanol (MeOH) / 70 % de CO₂. Flujo: 10 mililitros/minuto. Detección: UV @ 220 nanómetros; Rt 9.36 minutos; 98.1 % de exceso enantiomérico (ee).</p>
2.8	 <p>Enantiómero 1 de: 1,3-dimetil-5,10-difenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.86 minutos; [M+H]⁺ 387; 2minLC_v003</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (5H, m), 7.31-7.22 (3H, m), 7.08 (2H, d), 5.72 (1H, s), 3.91-3.77 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.02-2.87 (2H, m).</p> <p>SFC: Columna: IC 4.6 x 100 milímetros. Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂. + DEA al 0.2 %. Detección: Ordenación de diodos. Velocidad de flujo: 10 mililitros/minuto; Rt 6.38 minutos; >99.9 % de exceso enantiomérico (ee).</p>

Ej.	Nombre de Estructura	LCMS, RMN, SFC
2.9	 <p data-bbox="339 745 802 853">Enantiómero 1 de 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo</p>	<p data-bbox="839 383 1374 439">LC-MS: Rt 0.81 minutos [M+H]⁺ 436.1 Método 2minBajopHv01</p> <p data-bbox="831 461 1382 568">¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.71 (3H, m), 7.61 (1H, t), 6.12 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.78 (1H, s), 3.96-3.85 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.09 (2H, dd), 2.40 (1H, br s).</p> <p data-bbox="887 591 1326 647">SFC: Columna: Chiralpak IA, 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C</p> <p data-bbox="839 669 1374 725">Fase móvil: 40 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 60 % de CO₂.</p> <p data-bbox="959 748 1254 781">Flujo: 10 mililitros/minuto.</p> <p data-bbox="903 804 1310 837">Detección: UV @ 220 nanómetros,</p> <p data-bbox="839 860 1374 916">SFC Rt = 7.88 minutos, Pureza quiral >99 % de exceso enantiomérico (ee).</p>
2.10	 <p data-bbox="331 1458 810 1568">Enantiómero 1 de 3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo</p>	<p data-bbox="839 1093 1374 1149">LC-MS: Rt 0.81 minutos [M+H]⁺ 433.5 Método 2minBajopHv01</p> <p data-bbox="831 1171 1382 1279">¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.71 (3H, m), 7.61 (1H, t), 6.87 (1H, d), 5.99 (1H, s), 3.95-3.87 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.21-3.07 (2H, m), 2.47 (3H, d).</p> <p data-bbox="879 1301 1334 1357">SFC: Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 milímetros, 5 micras</p> <p data-bbox="839 1379 1374 1435">Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % / 50 % de CO₂.</p> <p data-bbox="959 1458 1254 1491">Flujo: 10 mililitros/minuto.</p> <p data-bbox="903 1514 1310 1547">Detección: UV @ 220 nanómetros,</p> <p data-bbox="839 1570 1374 1626">SFC Rt 2.63 minutos. Pureza quiral del 97 % de exceso enantiomérico (ee).</p>

Ejemplo 3.1

10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



La 6-(2-amino-etil)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-pirroló-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona (Intermediario B) (150 miligramos, 0.451 milimoles), y 5-cloro-furan-2-carbaldehído (comercialmente disponible, 58.8 miligramos, 0.451 milimoles) se suspendieron en etanol (1.2 mililitros). La mezcla se calentó a 50°C bajo irradiación con microondas durante 1 hora. Se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (4 gotas) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento a 60°C durante 30 minutos adicionales bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (0.5 mililitros), y se purificó utilizando HPLC dirigida a masas. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar un sólido blanco, el cual se secó al vacío a 50°C durante 16 horas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido bronceado pálido;

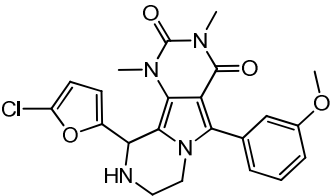
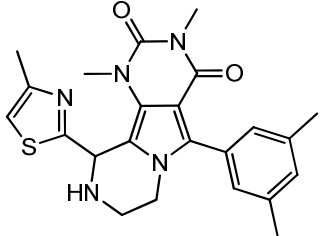
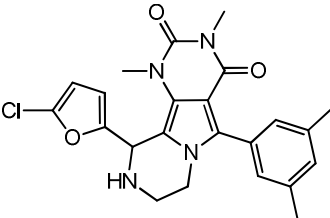
LC-MS: Rt 0.86 minutos; MS m/z 445/447/449 [M+H]⁺; (Método 2minBajopH).

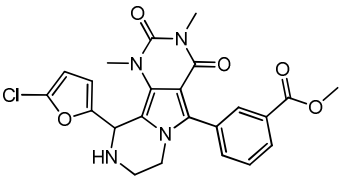
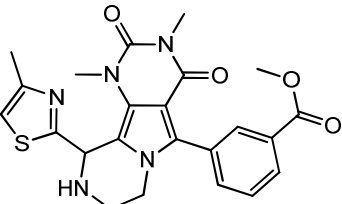
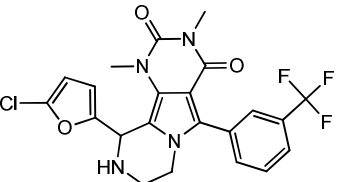
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (3H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 6.12 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.78 (1H, d), 3.94-3.84 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.08 (2H, q), 2.31 (1H, br s).

Los siguientes compuestos tabulados (Tabla 3) se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 3.1 a partir del compuesto de partida apropiado (Intermediario B, Ba, Bb, Bc o Bd), y el aldehído comercialmente disponible.

Tabla 3

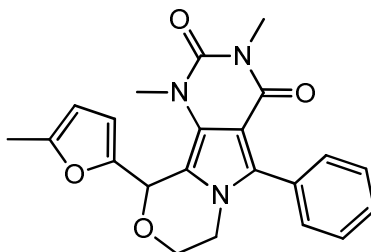
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
3.2		5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirroló-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS: Rt 0.87 minutos; 442/444 [M+H] ⁺ ; Método 2minBajopH; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.46-7.42 (3H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 6.87 (1H, d), 5.99 (1H, s), 3.99-3.86 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.20-3.06 (2H, m), 2.81 (3H, d)
3.3		5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidropirazino-[1',2':1,2]-pirroló-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS: Rt 0.74 minutos; 438.4 [M+H] ⁺ ; Método 2minBajopH_TFA; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43-7.38 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 7.02-6.98 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.00 (1H, s), 3.98 (1H, ddd), 3.95-3.88 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.19-3.04 (2H, m), 2.48 (3H, d).

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
3.4		<p>10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.75 minutos; 441.4/443.4 [M+H]⁺; Método 2minBajopH_TFA;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (1H, t), 7.05-6.96 (3H, m), 6.11 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.77 (1H, s), 3.97-3.87 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.06 (2H, dd).</p>
3.5		<p>5-(3,5-dimetil-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.81 minutos; 436.5 [M+H]⁺; Método 2minBajopH_TFA;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (1H, s), 7.05 (2H, s), 6.86 (1H, s), 5.98 (1H, s), 3.94 (1H, ddd), 3.85 (1H, td), 3.42 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, td), 3.05 (1H, ddd), 2.48 (3H, s), 2.38 (6H, s).</p>
3.6		<p>10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3,5-dimetil-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona</p>	<p>LCMS: Rt 0.83 minutos; 439.4/441.4 [M+H]⁺; Método 2minBajopH_TFA;</p> <p>¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (1H, s), 7.03 (2H, s), 6.10 (1H, d), 5.92 (1H, dd), 5.76 (1H, s), 3.89 (1H, dt), 3.85-3.77 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.08-3.03 (2H, m), 2.38 (6H, s).</p>

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS/ RMN
3.7		3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoato de metilo	LCMS: Rt 0.79 minutos; 469/471 [M+H] ⁺ ; Método 2minBajopH; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16-8.10 (2H, m), 7.70 (1H, dt), 7.59 (1H, t), 6.13 (1H, d), 5.96 (1H, d), 5.80 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.92 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13-3.07 (2H, m).
3.8		3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoato de metilo	LCMS: Rt 0.80 minutos; 466 [M+H] ⁺ ; Método 2minBajopH; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16-8.11 (2H, m), 7.71 (1H, dt), 7.59 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.01 (1H, s), 3.97-3.92 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.21-3.00 (2H, m), 2.49 (3H, d)
3.9		10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(3-(trifluorometil)-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	LCMS: Rt 0.91 minutos; 479.4/481.3 [M+H] ⁺ ; Método 2minBajopH; ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) d 7.65-7.58 (3H, m), 7.54 (1H, t), 6.02 (1H, d), 5.86 (1H, dd), 5.71 (1H, s), 3.88-3.77 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.04-2.99 (2H, m), 2.35 (1H, br s).

Ejemplo 4.1

1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



5

10

La 6-(2-hidroxi-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermediario C) (244 miligramos, 0.815 milimoles), triflato de bismuto (50.9 miligramos, 0.082 milimoles, 10 % molar), y EtOH (2.4 mililitros), se trataron con 5-metil-furan-2-carbaldehído (comercialmente disponible, 0.089 mililitros, 0.082 milimoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 10 minutos utilizando irradiación con microondas. Se agregó una porción adicional de 5-metil-furan-2-carbaldehído (25 microlitros) a la mezcla de reacción, y se continuó el calentamiento a 100°C durante 5 minutos. Se formó un sólido después de enfriarse, que se recolectó mediante

filtración a presión reducida, y se lavó con EtOH, seguido por dietil-éter, proporcionando el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.45 (5H, m), 6.39 (1H, s), 6.01 (1H, d), 5.94 (1H, d), 4.03-3.87 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.35 (3H, s);

LC-MS Rt = 1.13 minutos [M+H]⁺ 392 (Método 2minLC_v003).

- 5 La separación quiral del racemato mediante cromatografía de fluidos súper-críticos se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones, para proporcionar los compuestos enlistados posteriormente en la presente:

Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂.

Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

- 10 Velocidad de flujo: 10 mililitros/minuto.

Concentración de muestra: 250 miligramos en 12 mililitros de tetrahidrofurano (THF).

Volumen de inyección: 200 microlitros.

Los Ejemplos 4.2 y 4.3 son enantiómeros.

Ejemplo 4.2:

- 15 Enantiómero 2 Rt = 2.97 minutos, de 1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.45 (5H, m), 6.39 (1H, s), 6.01 (1H, d), 5.95 (1H, d), 4.03-3.88 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.35 (3H, s);

LC-MS Rt = 1.12 minutos MS m/z 392 [M+H] (Método 2minLC_v003).

- 20 Pureza quiral >99 % de exceso enantiomérico (ee).

Ejemplo 4.3:

Enantiómero 1 Rt = 4.21 minutos, de 1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona:

Segundo pico eluido Rt = 4.21 minutos.

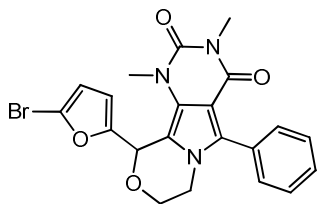
- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.35 (5H, m), 6.30 (1H, s), 5.92 (1H, d), 5.86 (1H, d), 4.94-3.78 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.26 (3H, s); LC-MS Rt = 1.13 minutos, MS m/z 392 [M+H] (Método 2minLC_v003).

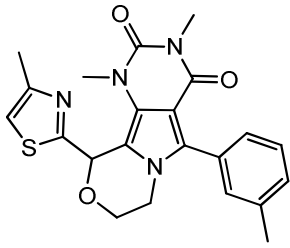
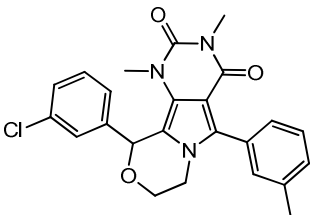
Pureza quiral >99.9 % de exceso enantiomérico (ee).

Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 4) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 4.1 a partir del alcohol apropiado (preparación descrita posteriormente en la presente), y el aldehído comercialmente disponible.

30

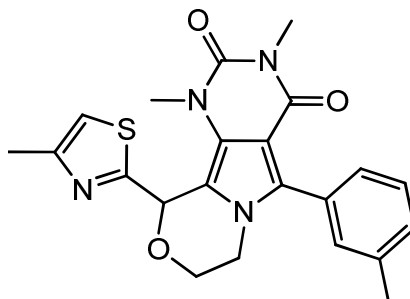
Tabla 4

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS, RMN
4.4		10-(5-bromo-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona	LCMS: Rt: 4.99 minutos 456 [M+H] ⁺ ; 10minBajopH ¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52-7.46 (5H, m), 6.41 (1H, s), 6.31 (1H, d), 6.12 (1H, dd), 4.02-3.91 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.34 (3H, s).

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS, RMN
4.5		1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona	LCMS: Rt 1.12 minutos; [M+H] ⁺ 423; 2minBajopH ¹ H RMN: (400 MHz, DMSO-d ₆ /CDCl ₃) δ 7.32-7.19 (4H, m), 7.11 (1H, s), 6.68 (1H, s), 3.99-3.88 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.36 (6H, s).
4.6		10-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona	LCMS: Rt 1.27 minutos; [M+H] ⁺ 436; 2minLC_v003 ¹ H RMN: (400 MHz, DMSO-d ₆ /CDCl ₃) δ 7.37-7.19 (7H, m), 7.11 (1H, m), 6.48 (1H, s), 3.90-3.89 (2H, m), 3.81-3.68 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.37 (3H, s).

Ejemplo 4.7

1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



5

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 4.1 a partir del alcohol apropiado (preparación descrita posteriormente en la presente), y el aldehído comercialmente disponible. El racemato se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) quiral para proporcionar los enantiómeros;

10 **Ejemplo 4.7.1** Enantiómero 1 de 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Condiciones de SFC:

Columna: Chiralpak IB 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 25 % EtOH / 75 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

15 Temperatura de la columna: 35°C

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Sistema: Berger Minigram SFC2.

SFC Tiempo de retención: Rt 9.46 minutos.

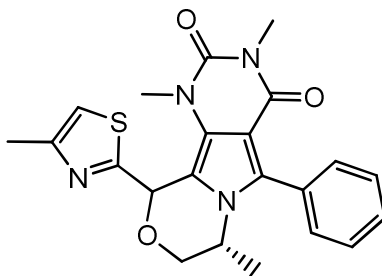
LCMS Rt 1.03 minutos; [M+H]⁺ 423; Método 2minLC_v003.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.37 (1H, m), 7.29 (3H, m), 6.97 (1H, s), 6.65 (1H, s), 4.12-3.94 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.44 (3H, s).

>99.9 % de exceso enantiomérico (ee).

5 Ejemplo 5.0

(7R)-1,3,7-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



La 6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona (Intermediario D) (195 miligramos, 0.622 milimoles), triflato de bismuto (38.8 miligramos, 0.062 milimoles, el 10 % molar), y 4-metil-tiazol-2-carbaldehído (comercial) (79 miligramos, 0.622 milimoles), se combinaron en EtOH (2 mililitros), y la mezcla se calentó a 120°C bajo irradiación con microondas durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/hexano, proporcionó una mezcla de compuestos diaestereoméricos. La purificación adicional mediante cromatografía de fluidos súper-críticos se llevó a cabo utilizando las siguientes condiciones, para proporcionar el Ejemplo 5.1.

Fase móvil: 40 % de metanol (MeOH) / 60 % de CO₂.

Columna: CHIRALPAK AD 250 x 10 milímetros.

Detección: UV @ 220 a 299 nanómetros.

Velocidad de flujo: 10 mililitros/minuto.

Volumen de inyección: 200 microlitros.

Ejemplo 5.1

Diaestereómero 1 de (7R)-1,3,7-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

SFC Tiempo de retención = 3.0 minutos.

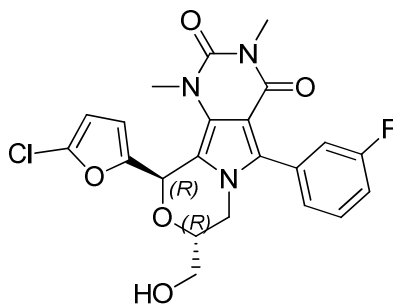
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.37 (5H, m); 6.87 (1H, s); 6.56 (1H, s); 4.08-4.00 (1H, m); 3.82 (1H, dd, J 3.3 12.7); 3.54 (1H, dd, J 3.3 12.7); 3.29 (3H, s); 3.27 (3H, s); 2.39 (3H, s); 1.19 (3H, d, J 6.6).

LC-MS Rt = 1.05 minutos, MS m/z 423[M+H] (Método 2minBajopH).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (de).

30 Ejemplo 6.0:

(8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



Diaestereómero-(R),(R)

Paso 1: (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

- 5 Se agregó en porciones hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (234 miligramos, 5.86 milimoles) a una solución de 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermediario Gb) (1,000 miligramos, 3.66 milimoles), y dibenzo-18-corona-6 (132 miligramos, 0.366 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (28.1 mililitros) a 0°C. La solución se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 20 minutos, entonces se volvió a enfriar hasta 0°C. Se agregó por goteo trifluoro-metan-sulfonato de (S)(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo (Intermediario Ea) (1547 miligramos, 5.86 milimoles) durante 5 minutos; la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La reacción se apagó con NH₄Cl (acuoso) saturado (10 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo color rojo/café. LC-MS Rt 1.20 minutos [M+H]⁺ 388.3 (Método 2minBajopHv03).

Paso 2: (R)-6-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

- Se agregó por goteo HCl (2 M en dietil-éter) (92 mililitros, 185 milimoles) a una solución de (R)-6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (paso 1) (7.15 gramos, 18.46 milimoles), y agua (6.65 gramos, 369 milimoles) en acetonitrilo (35.1 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, la evaporación de la mezcla de reacción al vacío proporcionó el compuesto del título.

LCMS: Rt 0.85 minutos [M+H]⁺ 348.3 (Método 2minBajopHV03).

Paso 3: (8R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

- 25 Una mezcla de (R)-6-(2,3-dihidroxi-propil)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (paso 2) (806 miligramos, 2.320 milimoles), triflato de bismuto (305 miligramos, 0.464 milimoles), y 5-cloro-furan-2-carbaldehído (comercial) (333 miligramos, 2.55 milimoles) en etanol (13.6 mililitros), se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C durante 25 minutos, y la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se dividió entre HCl 0.1 M (50 mililitros), y dicloro-metano (DCM) (100 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 60 % de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros.

LCMS Rt 1.19 minutos [M+H]⁺ 460.4 (Método 2minBajopHv03).

- 35 Paso 4: (8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

La separación de la mezcla diaestereomérica de (8R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, proporcionó el compuesto del título.

- 40 Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 40 % de isopropanol/60 % de CO₂.

Velocidad de flujo: 100 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Rt = 2.90 minutos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.45 (1H, m), 7.30-7.23 (2H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.12 (1H, d), 4.08-3.98 (1H, d), 3.86-3.78 (3H, m), 3.72-3.66 (1H, m), 3.37 (6H, s).

5 LCMS Rt 1.19 minutos [M+H]⁺ 460.4 (Método 2minBajopHv03).

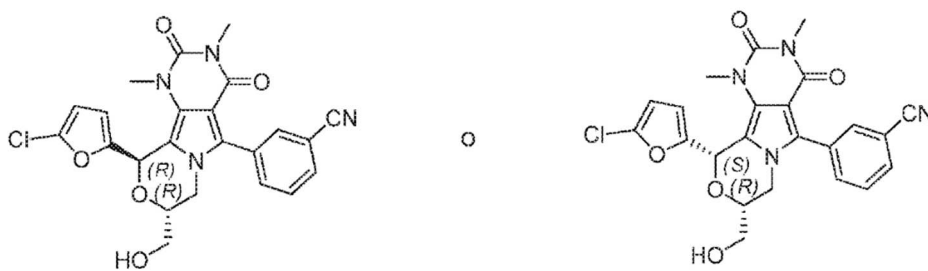
Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

10 El compuesto del título también se puede preparar a partir de trifluoro-metan-sulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo (Intermediario Eb) en lugar del trifluoro-metan-sulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo (Intermediario Ea), y resolviendo la mezcla final de diaestereómeros mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC).

Ejemplo 6.1:

3-((8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo o

15 3-((8R,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo,



Diaestereómero-(R),(R)

Diaestereómero-(S),(S)

20 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al del Ejemplo 6.0, reemplazando la 5-(3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermediario Gb) (paso 1) con el 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (Intermediario Ga), y purificando la mezcla final de diaestereómeros mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones:

Condiciones de separación:

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 milí-metros, 5 micras.

25 Fase móvil: 25 % de metanol/75 % de CO₂.

Velocidad de flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Rt = 8.01 minutos.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.04 (1H, s), 7.95-7.91 (1H, m), 7.90-7.86 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.50 (1H, d), 6.35 (1H, d), 4.92 (1H, t), 3.94-3.83 (3H, m), 3.55-3.42 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.17 (3H, s).

LCMS Rt 1.14 minutos [M+H]⁺ 467.4 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

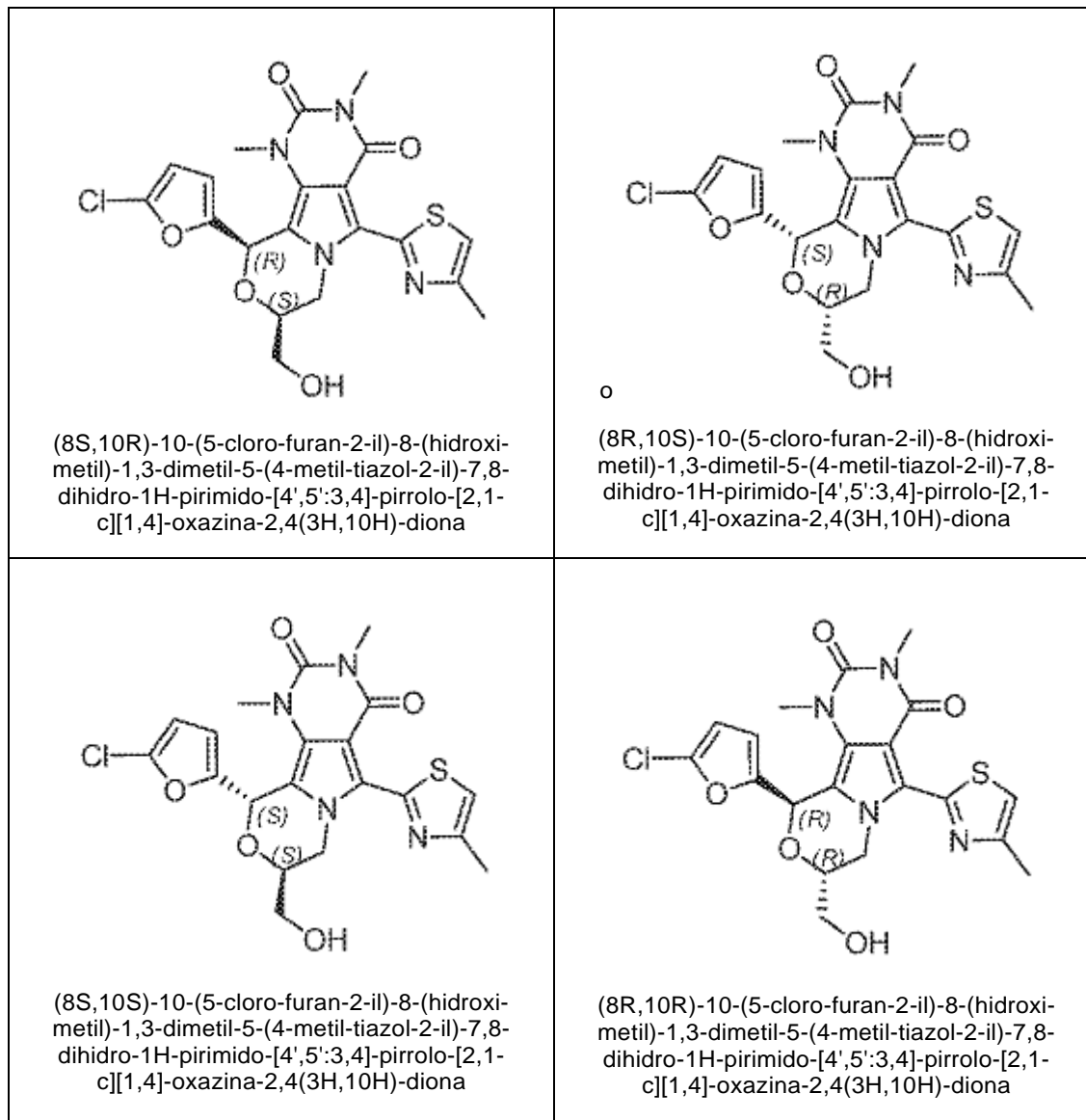
Ejemplo 7.0a y Ejemplo 7.0b

35 (8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



5

Paso 1: 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Se agregó hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0.417 gramos, 10.42 milimoles) a una solución de 1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermediario Gc) (1.8 gramos, 6.51 milimoles), y dibenzo-18-corona-6 (0.235 gramos, 0.651 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (65.1 mililitros) a 0°C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 20 minutos; entonces se volvió a enfriar hasta 0°C. Entonces se agregó por goteo trifluoro-metan-sulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo (Intermediario Eb) (3.44 gramos, 9.77 milimoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se apagó con agua (50 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (50 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.15 minutos [M+H]⁺ 392.3 (Método 2minBajopHv03).

Paso 2: 6-(2,3-dihidroxi-propil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Se agregó por goteo HCl 2M en Et₂O (5.36 mililitros, 10.71 milimoles) a una solución de 6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (470 miligramos, 1.071 milimoles) en acetonitrilo (10.7 mililitros), y agua (386 miligramos, 21.43 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.84 minutos [M+H]⁺ 351.3 (Método 2minBajopHv03).

Paso 3: 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Una mezcla de 6-(2,3-dihidroxi-propil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (450 mili-gramos, 1.284 milimoles), 5-cloro-furan-2-carbaldehído (184 mili-gramos, 1.413 milimoles), y triflato de bismuto (169 miligramos, 0.257 milimoles) en etanol (9.584 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (310 microlitros), la mezcla se calentó bajo radiación de microondas a 80°C durante 20 minutos, y entonces se calentó adicionalmente bajo radiación de microondas a 80°C durante 10 horas. La reacción se concentró entonces hasta la mitad del volumen al vacío, se agregó una porción adicional de triflato de bismuto (169 miligramos, 0.257 milimoles), y tamices moleculares en polvo (200 miligramos), y la mezcla se calentó bajo radiación de microondas a 80°C durante 10 horas. La mezcla se evaporó al vacío, y el residuo se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y K₂CO₃ (acuoso) saturado (100 mililitros). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 40 al 50 % de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros.

LC-MS Rt 1.11 minutos [M+H]⁺ 463.2 (Método 2minBajopHv03).

Paso 4: Separación de la mezcla diaestereomérica de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

La separación de la mezcla diaestereomérica de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona se llevó a cabo mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar los siguientes compuestos:

Columna: CHIRALPAK IC 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 33.8°C.

Gradiente: Isocrática 50 % de metanol (MeOH)/50 % de scCO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 a 260 nanómetros.

Ejemplo 7.0a Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 6.81 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.96 (1H, t), 4.66 (1H, d), 3.97-3.82 (2H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22 (3H s), 2.45 (3H, s).

LC-MS Rt 1.17 minutos [M+H]⁺ 463.2 (Método 2minBajopHv03)

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Ejemplo 7.0b Diaestereómero 2 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 8.95 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.96 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.96 (1H, t), 4.66 (1H, d), 3.97-3.82 (2H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22 (3H s), 2.45 (3H, s).

LC-MS Rt 1.12 minutos [M+H]⁺463.1 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a los Ejemplos 7.0a y 7.0b a partir del material de partida apropiado en lugar de la 1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona y el aldehído comercialmente disponible apropiado en los pasos relevantes. La purificación de las mezclas

diaestereoméricas se llevó a cabo mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las condiciones enlistadas, para proporcionar los compuestos del título.

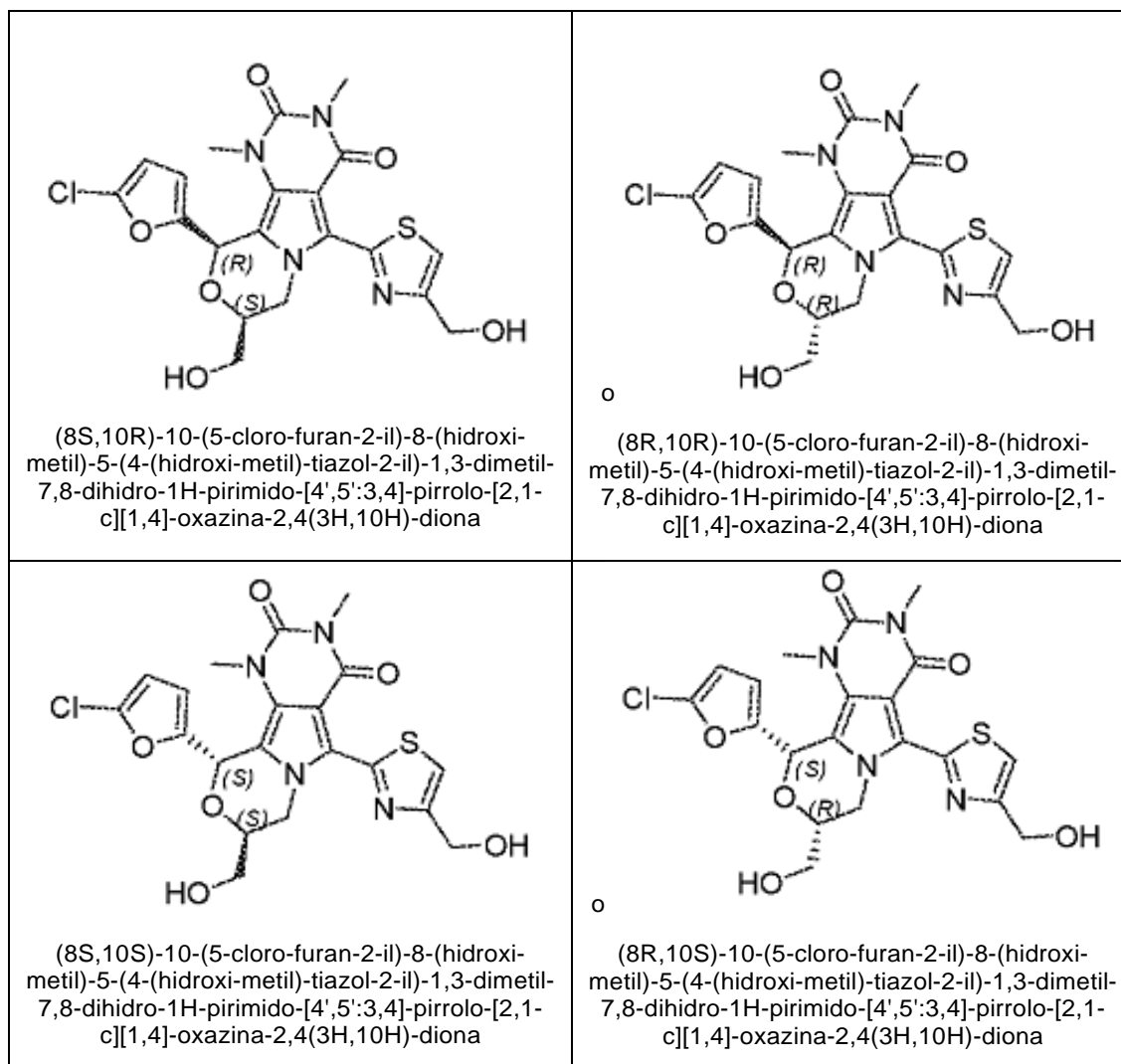
Ejemplo 7.1a y Ejemplo 7.1b

5 (8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

10 (8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



El individuo diaestereómero se purificaron como se indica a continuación:

Ejemplo 7.1a:

15 Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Columna: Phenomenex LUX C4 250 x 10 milí-metros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Rt = 6.41 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.39 (1H d), 5.39 (1H, t), 4.96 (1H, t), 4.65 (3H, d), 3.96-3.82 (2H, m), 3.59-3.47 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22 (3H, s).

LC-MSRt1.00 minutos [M+H]⁺ 479.3 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Ejemplo 7.1b:

10 Diaestereómero 2 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Columna: Chiralpak ID 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

15 Rt = 3.56 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.50 (2H, q), 5.38 (1H, t), 5.03 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.43 (1H, dd), 4.08 (1H, dd), 3.93 (1H, m), 3.64-3.53 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.10 (3H, s).

LC-MS Rt 0.99 minutos [M+H]⁺ 497.2 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

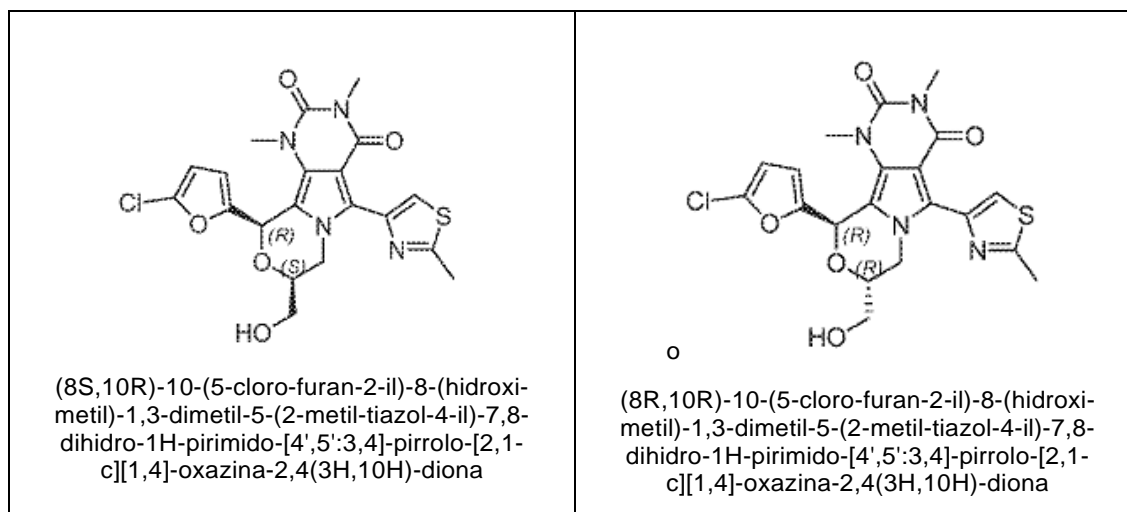
20 **Ejemplo 7.2a y Ejemplo 7.2b:**

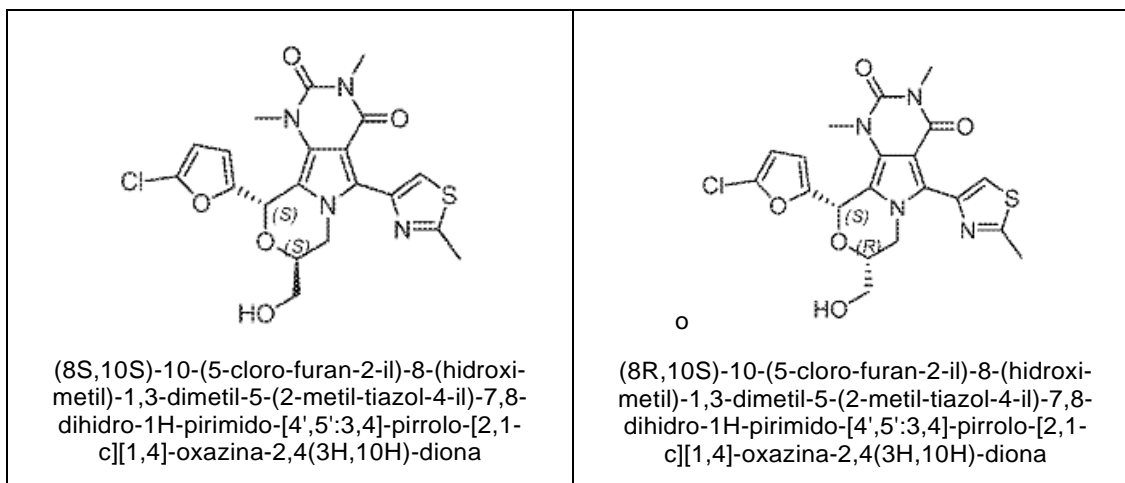
(8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

25 (8S,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona





La separación de la mezcla diaestereomérica se llevó a cabo mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar los siguientes compuestos:

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

5 Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 7.2a:

10 Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 3.87 minutos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.08-6.02 (2H, m), 4.57-4.48 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.74-3.60 (2H, m), 3.31 (6H, s), 2.60 (3H, s).

LC-MS Rt 1.10 minutos [M+H]⁺ 463.2 (Método 2minBajopHv03).

15 Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Ejemplo 7.2b:

20 Diaestereómero 2 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona.

Rt = 2.42 minutos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.23-6.17 (2H, m), 4.43-4.27 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 3.95-3.76 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.83 (3H, s).

LC-MS Rt 1.09 minutos [M+H]⁺ 463.3 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral > 99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

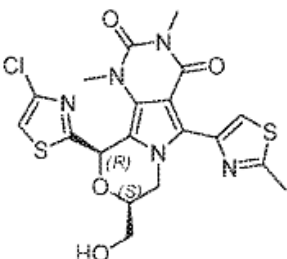
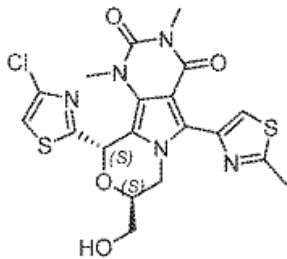
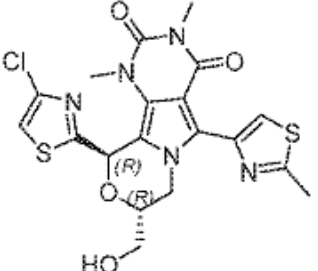
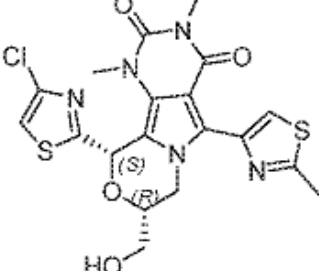
Ejemplo 7.3a:

25 (8S,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

30 (8S,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

 <p>(8S,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona</p>	 <p>(8S,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona</p>
 <p>(8R,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona</p>	 <p>(8R,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona</p>

5 La separación de la mezcla diaestereomérica se llevó a cabo mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar el compuesto del título:

Condiciones de separación;

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

10 Detección: UV @ 220 nanómetros.

Diaestereoisómero 1 de 10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 2.82 minutos.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃). δ 8.28 (1H, s), 7.15 (1H, s), 6.69 (1H, s), 4.63 (1H, d), 4.33-4.25 (1H, m), 4.14 (1H, s), 3.99 (1H, dd), 3.85 (1H, dd), 3.58 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.81 (3H, s).

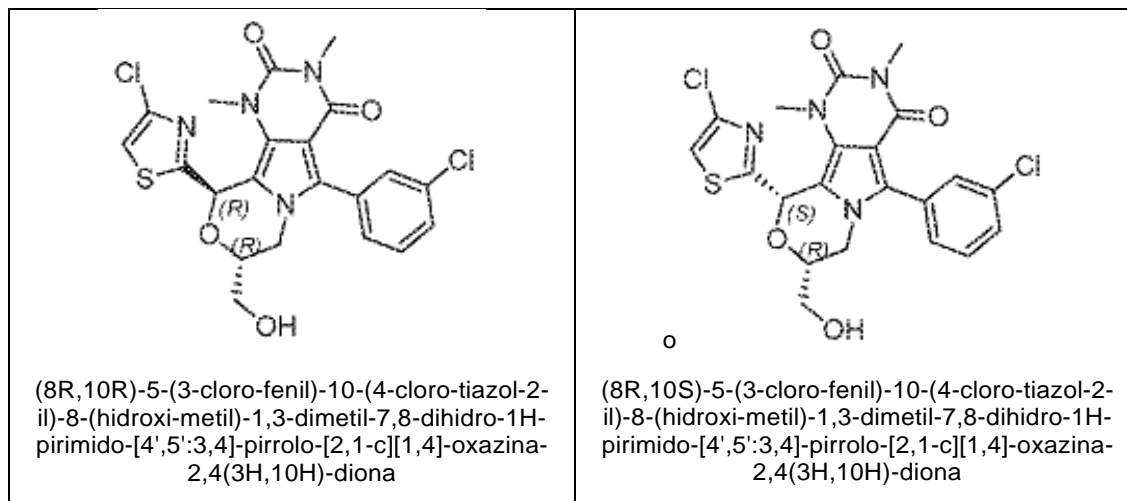
LC-MS Rt 1.07 minutos [M+H]⁺ 480.3 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Ejemplo 8.0a:

(8R,10S)-5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

5 (8R,10R)-5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



Paso 1: 6-(bromo-metil)-5-(3-cloro-benzoil)-1,3-dimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la 5-benzoil-6-(bromo-metil)-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-diona (Intermediario A, paso 3) reemplazando el cloruro de benzoílo con cloruro de 3-cloro-benzoílo en el paso 2.

LCMS Rt 1.23 minutos [M+H]⁺ 373.4 (Método 2minBajopHv03).

Paso 2: (R)-5-(3-cloro-fenil)-6-(2,3-dihidroxi-propil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

15 Una mezcla de 6-(bromo-metil)-5-(3-cloro-benzoil)-1,3-dimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2 gramos, 5.38 milimoles), (R)-3-amino-propano-1,2-diol (0.490 gramos, 5.38 milimoles), y trietil-amina (0.750 mililitros, 5.38 milimoles) en EtOH (17.94 mililitros), se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó al vacío, y el residuo se dividió entre dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y HCl 1M (20 mililitros). Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua (20 mililitros, 2 veces). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (3H, m), 7.37 (1H, m), 6.58 (1H, br s), 4.02 (2H, t), 3.94 (1H, m), 3.61 (1H, dd), 3.43 (4H, m), 3.36 (3H, s).

LC-MS Rt 0.84 minutos [M+H]⁺ 364.2 (Método 2minBajopHv01).

Paso 3: (R)-6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-hidroxi-propil)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

25 Una solución de (R)-5-(3-cloro-fenil)-6-(2,3-dihidroxi-propil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (1.39 gramos, 3.8 milimoles), terbutil-cloro-dimetil-silano (633 miligramos, 4.2 milimoles), imidazol (520 miligramos, 7.6 milimoles), y DMAP (47 miligramos, 0.38 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (14 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una porción adicional de terbutil-cloro-dimetil-silano (172 miligramos, 1.1 milimoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 mililitros), y se lavó con HCl 0.5 M (35 mililitros, 3 veces), y salmuera (35 mililitros, 1 vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. La trituración con hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.41 minutos [M+H]⁺ 478.4 (Método 2minBajopHv01).

Paso 4: (8R)-5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

35 Se agregó HCl en dioxano (0.654 mililitros, 2.61 milimoles) a una suspensión de (R)-6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-

5 oxi)-2-hidroxi-propil)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrol-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (250 miligramos, 0.523 milimoles), 4-cloro-tiazol-2-carbaldehído (Intermediario H) (85 miligramos, 0.575 milimoles), y triflato de bismuto (103 miligramos, 0.157 milimoles) en etanol anhidro (4 mililitros), y la mezcla se calentó a 50°C durante 36 horas. Las porciones adicionales de HCl en dioxano (0.654 mililitros, 2.61 milimoles) se agregaron como fue necesario para permitir que la reacción se ejecutara hasta completarse. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (50 mililitros), y agua (20 mililitros). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (acuoso) saturado (20 mililitros), agua (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 10 al 70 % de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros.

10 LC-MS Rt 1.19/1.23 minutos [M+H]⁺ 493.1 (Método 2minBajopHv03).

Paso 5: (8R,10(R o S))-5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

15 La mezcla diaestereomérica de (8R)-5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona se separó utilizando SFC bajo las siguientes condiciones, para proporcionar el compuesto del título.

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 40 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 60 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

20 Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 8.0a:

Diaestereómero 1 de 5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 3.68 minutos.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.56-7.48 (3H, s), 6.99 (1H, s), 4.97 (1H, t), 3.96-3.85 (3H, m), 3.53 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.18 (3H, s).

LC-MS Rt 1.20 minutos [M+H]⁺ 493.1 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

30 También se aisló un segundo diaestereómero de 5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;

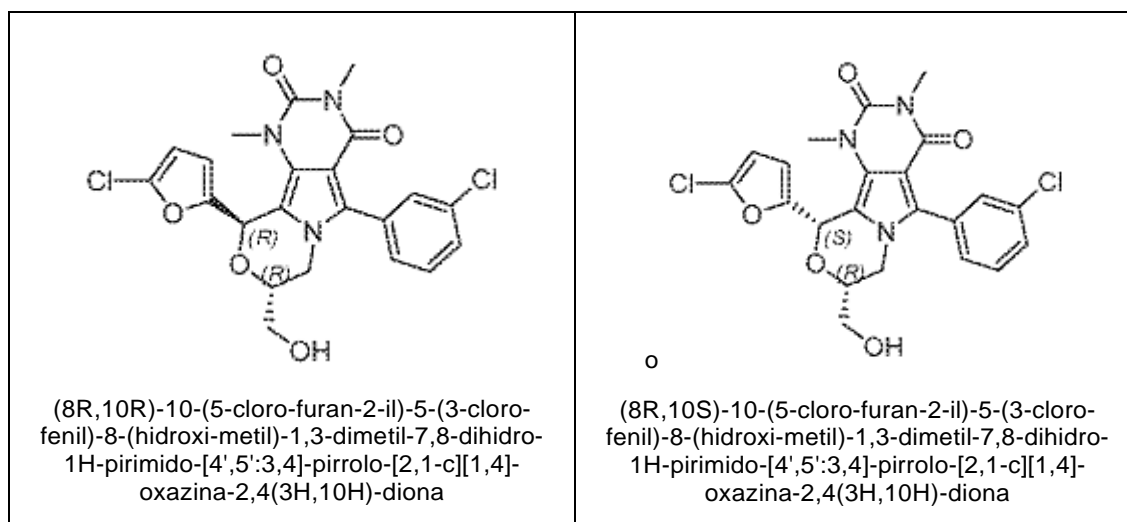
Rt = 5.77 minutos.

El siguiente ejemplo se preparó de una forma similar a la del Ejemplo 8.0a utilizando el aldehído comercialmente disponible apropiado en el paso 4.

Ejemplo 8.1a:

35 (8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



La purificación de la mezcla diaestereomérica mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones proporcionó un solo producto diaestereomérico.

Columna: Phenomenex Lux-C2, 250 x 10 milí-metros, 5 micras @ 35°C.

5 Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

10 Rt = 10.53 minutos.

LC-MS Rt 1.25 minutos [M+H]⁺ 476.3 (Método 2minBajopHv03)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (3H, m), 7.36 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.12 (1H, d), 4.00 (1H, m), 3.94 - 3.77 (3H, s), 3.68 (1H, dd), 3.36 (6H, s).

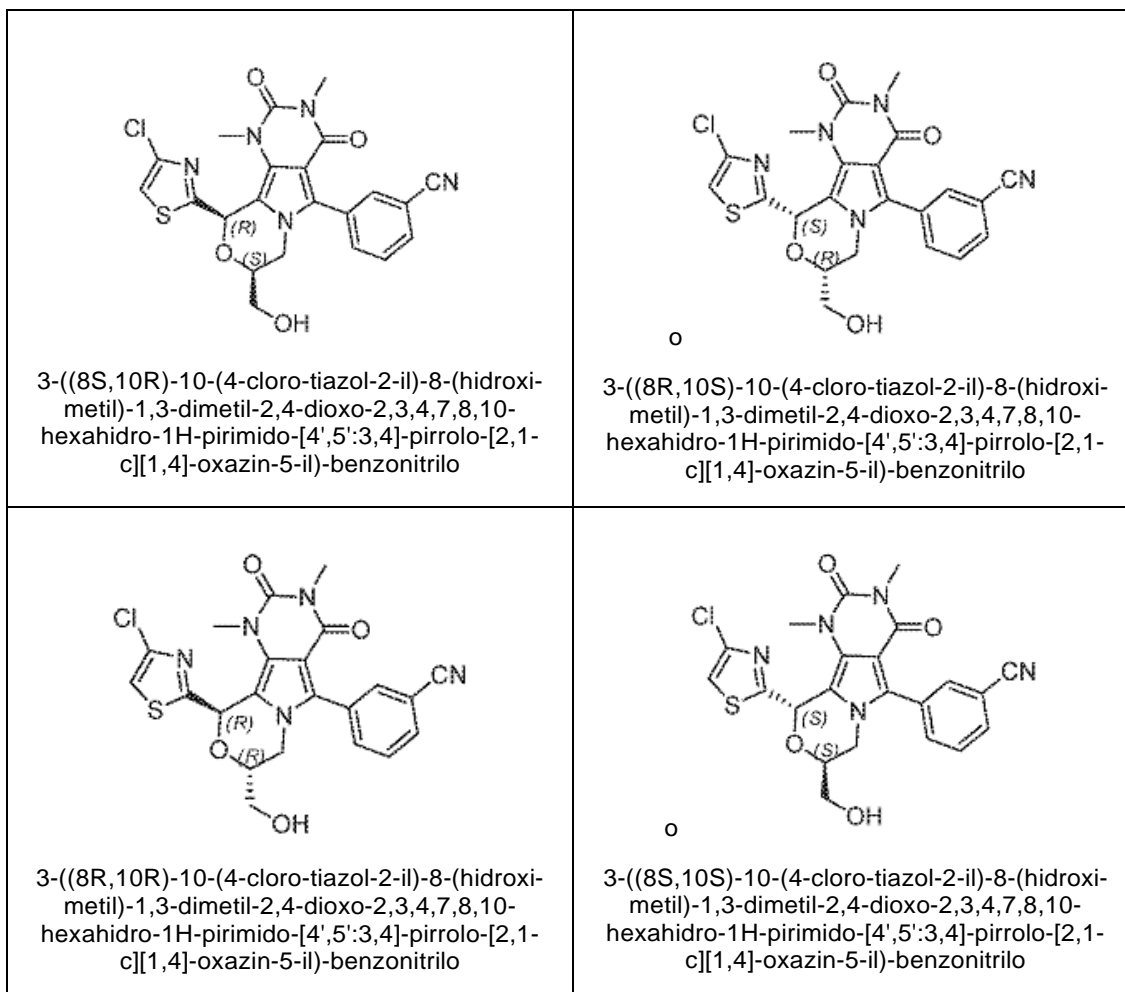
Ejemplo 9a:

15 3-((8S,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzotrilo o

3-((8R,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzotrilo o

20 3-((8R,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzotrilo o

3-((8S,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzotrilo o



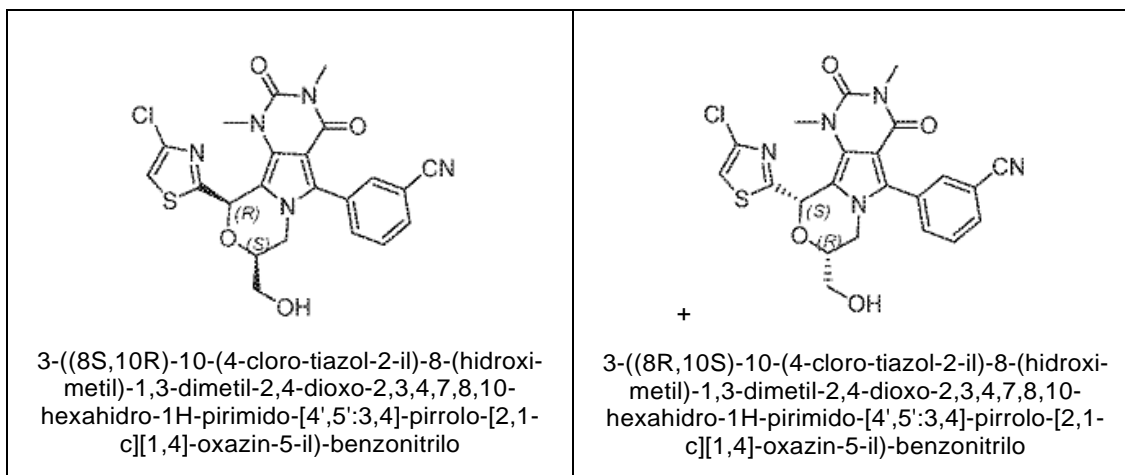
Paso 1: 3-(6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo

5 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al del Ejemplo 8.0a, paso 3, utilizando el 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (Intermediario Ga) en lugar de la 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermediario Gb), y el trifluorometan-sulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo racémico (Intermediario Eb) en lugar del trifluorometan-sulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo (Intermediario Ea) en el paso 1.

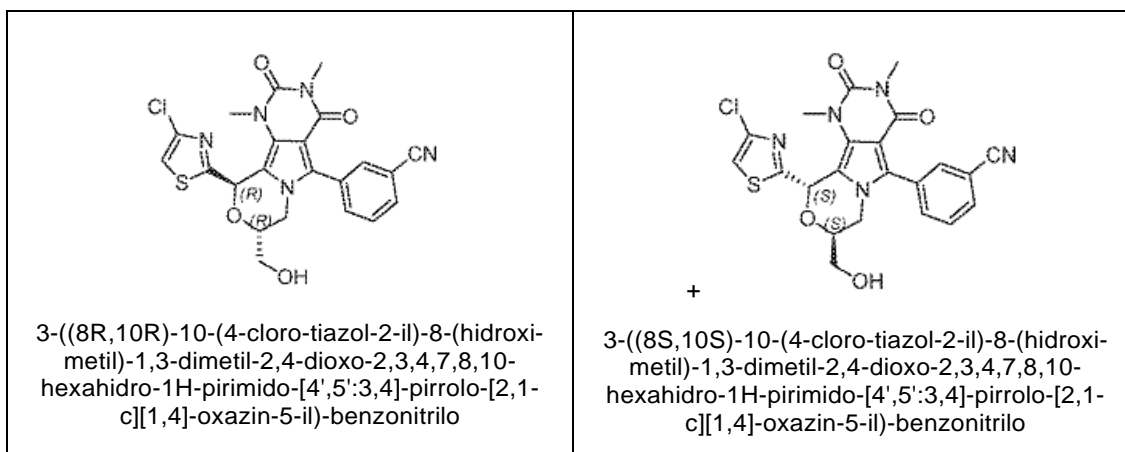
10 Paso 2: 3-((8S,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo y 3-((8R,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo, y

15 3-((8R,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo y 3-((8S,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo

isómeros-*cis*:



e isómeros-*trans*:



5 Se agregó HCl (4M en dioxano, 1,067 microlitros, 4.27 milimoles) a una solución de triflato de bismuto (84 miligramos, 0.128 milimoles), 4-cloro-tiazol-2-carbaldehído (Intermediario H) (69.3 miligramos, 0.469 milimoles), y 3-(6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (200 miligramos, 0.427 milimoles) en etanol (4,268 microlitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y NaOH 1M (acuoso) (10 mililitros). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (10 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La purificación mediante HPLC dirigida a masas, utilizando las siguientes condiciones, proporcionó dos productos diaestereoméricos.

Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: A = DEA al 0.1 % en agua, B = DEA al 0.1 % en MeCN.

15 Gradiente:

0.0-0.5 minutos: 30 % de B a 30 mililitros/minuto.

0.5-1.0 minutos: 30 % de B a 30-50 mililitros/ minuto.

1.0-7.2 minutos: del 30 al 70 % de B, 7.2-7.3 minutos: del 70 al 98 % de B, 7.3-9.4 minutos: 98 % de B

9.4-9.5 minutos: 30 % de B a 50 mililitros/minuto.

20 Diaestereómero 1 de 3-(10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo

Primer pico eluido.

LC-MS Rt 1.07 minutos [M+H]⁺ 484.0 (Método 2minBajopHv03).

Diaestereómero 2 de 3-(10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo

Segundo pico eluido.

5 LC-MS Rt 1.10 minutos [M+H]⁺484.2 (Método 2minBajopHv03).

Paso 3: 3-((8S,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo o 3-((8R,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo o

10 3-((8R,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo o 3-((8S,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo

El primer pico eluido del paso 2 se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar uno de los productos enantioméricos del título.

15 Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 50 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

20 **Ejemplo 9a:** Diaestereómero 1 de 3-(10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo

Rt = 3.75 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.04 (1H, s), 7.95-7.88 (3H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.0 (1H, s), 4.97 (1H, t), 3.94-3.89 (3H, m), 3.57-3.44 (2H, m), 3.34-3.29 (6H, m). Dietil-amina presente.

LC-MS Rt 1.06 minutos [M+H]⁺ 484.1 (Método 2minBajopHv03).

25 Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

El segundo enantiómero también se aisló a temperatura ambiente = 4.93 minutos.

El segundo pico eluido del Ejemplo 9a, paso 2, se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar el producto enantiomérico del título.

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

30 Fase móvil: 45 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 55 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 9b: Diaestereómero 2 de 3-(10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzonitrilo

35 Rt = 2.90 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (1H, s), 7.95-7.90 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.72-7.67 (1H, m), 6.91 (1H, s), 5.06 (1H, t), 4.15-4.09 (1H, m), 3.95-3.89 (2H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.20 (3H, s).

LC-MS Rt 1.10 minutos [M+H]⁺ 484.1 (Método 2minBajopHv03).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

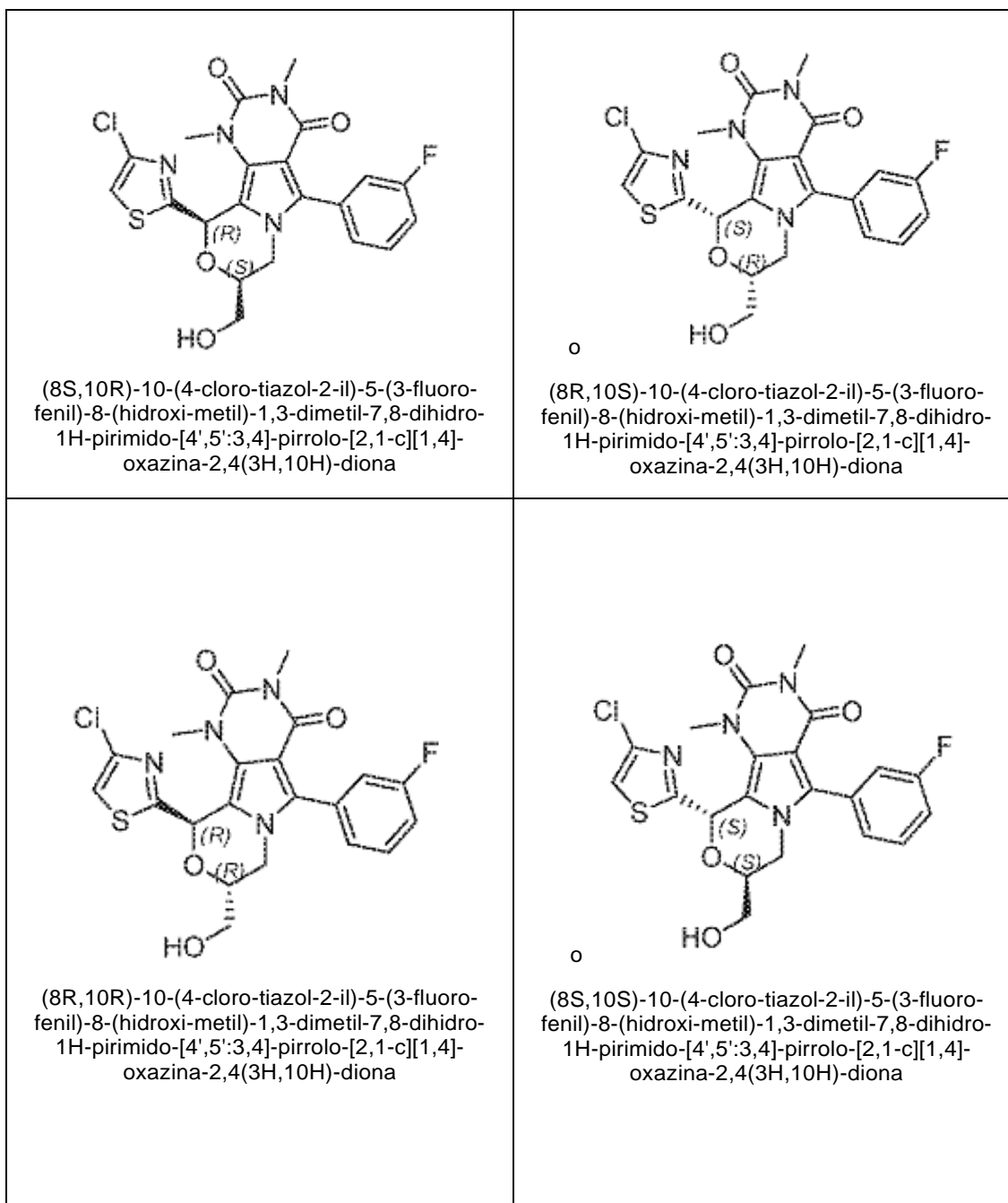
40 También se aisló otro diaestereómero a temperatura ambiente = 3.98 minutos.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar al Ejemplo 6.0, utilizando el material de partida apropiado (Intermediario Gb) en lugar de la 1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona, y el aldehído comercialmente disponible apropiado en los pasos relevantes. La purificación

de las mezclas diaestereoméricas se llevó a cabo mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las condiciones enlistadas, para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplos 10a y 10b:

- 5 (8S,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o
- (8R,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o
- (8R,10S)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o
- 10 (8S,10R)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



Los compuestos del título se prepararon mediante un método análogo al de los Ejemplos 9a y 9b, a partir del compuesto de partida apropiado (preparado de una manera análoga al Ejemplo 6, paso 2, a partir del intermediario Eb y el Intermediario Gb).

5 El primer diaestereómero eluido se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar uno de los productos enantioméricos del título.

Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 45 % de metanol (MeOH) / 55 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

10 **Ejemplo 10a:** Diaestereómero 1 de 10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirrimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 3.67 minutos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.45 (1H, m), 7.31-7.16 (4H, m), 6.70 (1H, s), 4.13-4.05 (1H, m), 3.98-3.86 (2H, m), 3.84-3.67 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.36 (3H, s).

15 28 de marzo de 2013.

LC-MS Rt 2.54 minutos [M+H]⁺ 477.2 (5minhighpHv01).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

El segundo diaestereómero eluido se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar uno de los productos enantioméricos del título.

20 Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 45 % de metanol (MeOH) / 55 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

25 **Ejemplo 10b:** Diaestereómero 2 de 10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirrimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 2.30 minutos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.46 (1H, m), 7.31-7.16 (4H, m), 6.72 (1H, s), 4.18-4.10 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 3.97-3.92 (2H, m), 3.80-3.73 (1H, dd), 3.59 (3H, s), 3.39 (3H, s).

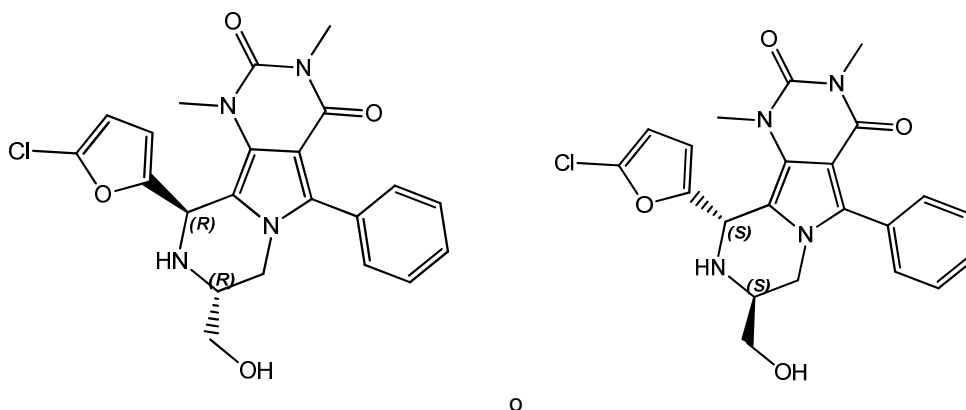
LC-MS Rt 1.15 minutos [M+H]⁺ 477.1 (Método 2minBajopHv03).

30 Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Ejemplo 11a:

(8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona o

35 (8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



Paso 1: 3-amino-2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-propanoato de metilo

Se agregó por goteo cloruro de acetilo (0.627 mililitros, 8.81 milimoles) a una suspensión del Z-Dap-OH (ácido (S)-3-amino-2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-propanoico) comercialmente disponible (1 gramo, 4.20 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (3H, br s), 7.90 (1H, d), 7.43-7.28 (5H, m), 5.07 (2H, s), 4.43 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.22 (1H, dd), 3.06 (1H, dd).

LC-MS Rt 0.47 minutos [M+H]⁺ 253.5 (Método 2minBajopHv03).

Paso 2: 2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-propanoato de metilo

La 5-benzoil-6-(bromo-metil)-1,3-dimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Intermediario A, paso 3) (1.342 gramos, 3.98 milimoles), (S)-3-amino-2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-propanoato de metilo (1.207 gramos, 4.18 milimoles), y trietil-amina (1.665 mililitros, 11.94 mili-moles) se suspendieron en metanol (MeOH) (20 mililitros). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se filtró. El residuo se enjuagó con metanol (MeOH) (20 mililitros), para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (1H, d), 7.49-7.36 (5H, m), 7.36-7.21 (5H, m), 6.88 (1H, s), 4.98 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.04-4.27 (3H, m), 4.17 (1H, dd), 3.55 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.15 (3H, s).

LC-MS Rt 1.20 minutos [M+H]⁺ 491.3 (Método 2minBajopHv03).

Paso 3: (1-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de bencilo y 1,3-dimetil-6-((2-oxo-oxazolidin-4-il)-metil)-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Se agregó borohidruro de sodio (0.234 gramos, 6.20 mili-moles) a una solución de 2-(((benciloxi)-carbonil)-amino)-3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-propanoato de metilo (1.52 gramos, 3.10 milimoles), y cloruro de litio (0.263 gramos, 6.20 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (79 mililitros) y EtOH (39.7 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se apagó con NaHCO₃ (acuoso) saturado (20 mililitros), se diluyó con agua (50 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (150 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con metanol (MeOH) (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se pasaron a través de una frita hidrofóbica, y se evaporaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título y la 1,3-dimetil-6-((2-oxo-oxazolidin-4-il)-metil)-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona como un subproducto. La mezcla resultante se llevó adelante hasta el siguiente paso sin mayor purificación.

LC-MS Rt 1.05 minutos [M+H]⁺ 463.6 (Método 2minBajopHv03).

Paso 4: 6-(2-amino-3-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Una mezcla de (1-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-3-hidroxi-propan-2-il)-carbamato de bencilo y 1,3-dimetil-6-((2-oxo-oxazolidin-4-il)-metil)-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (1.67 gramos), y paladio al 10 % sobre carbón (200 miligramos, 3.61 milimoles), se suspendió en etanol (50 mililitros), y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla se pasó a través de un cartucho de Celite® previamente empacado (10 gramos, material de filtro), y el residuo se lavó con etanol (20 mililitros). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío. El residuo se suspendió en

5 tetrahidrofurano (THF) (18 mililitros) y agua (5 mililitros). Se agregó hidróxido de litio (20 miligramos), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se apagó con HCl 2M (acuoso). Se agregó una solución de NaHCO₃ (acuoso) (20 mililitros), para alcanzar un pH de 6, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros, 3 veces), se pasó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 0.54 minutos [M+H]⁺ 328.9 (Método 2minBajopHv03).

Paso 5: (8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona o (8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

10 La 6-(2-amino-3-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (200 miligramos, 0.609 mili-moles), y 5-cloro-furan-2-carbaldehído (87 miligramos, 0.670 mili-moles) se suspendieron en etanol (1.2 mililitros), y la mezcla se calentó a 50°C bajo radiación de microondas durante 15 minutos, seguidos por 30 minutos adicionales. La mezcla se evaporó al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante HPLC dirigida a masas utilizando las siguientes condiciones, para proporcionar una mezcla de diaestereómeros.

15 Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: A = DEA al 0.1 % en agua, B = DEA al 0.1 % en MeCN.

Gradiente de elución:

0.0-0.5 minutos: 30 % de B a 30 mililitros/minuto.

0.5-1.0 minutos: 30 % de B a 30-50 mililitros/ minuto.

20 1.0-7.2 minutos: del 30 al 70 % de B, 7.2-7.3 minutos: 70-98 % de B, 7.3-9.4 minutos: 98 % de B.

9.4-9.5 minutos: 30 % de B a 50 mililitros/minuto.

Los dos diaestereómeros se separaron mediante cromatografía SFC utilizando las siguientes condiciones, para proporcionar el compuesto del título.

Columna: Chiralpak IC, 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

25 Fase móvil: 50 % de metanol (MeOH) / 50 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 11a:

30 Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Rt = 5.89 minutos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55-7.40 (5H, m), 6.39 (1H, d), 6.08 (1H,d), 5.87 (1H, s), 4.78 (1H, t), 3.84 (1H, dd), 3.50 (1H, t), 3.42 (1H, m), 3.35 (1H, q), 3.30 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.02-2.91 (2H, m).

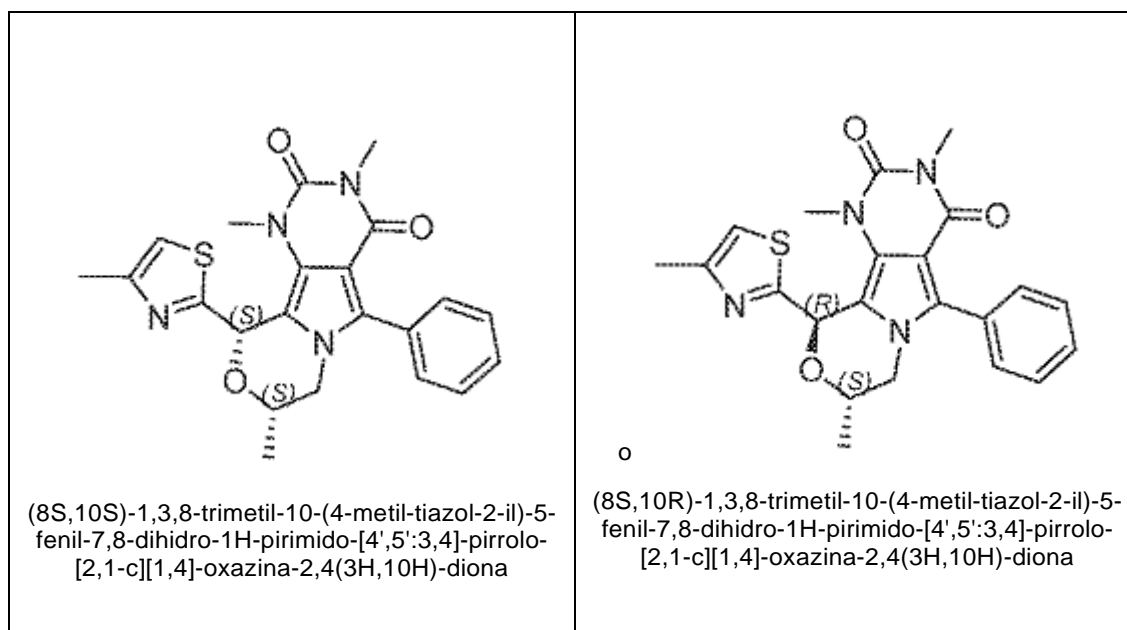
LC-MS Rt 1.04 minutos [M+H]⁺ 441.3 (Método 2minBajopHv03).

35 El segundo diaestereómero se aisló a temperatura ambiente = 8.13 minutos.

Ejemplo 12:

(8S,10S)-1,3,8-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

40 (8S,10R)-1,3,8-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



Paso 1: (S)-6-(2-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Una mezcla de 5-benzoil-6-(bromo-metil)-1,3-dimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Intermediario A, paso 3) (200 miligramos 0.59 milimoles), trietil-amina (82 microlitros, 0.59 milimoles), y (S)-1-amino-propan-2-ol (44.6 miligramos 0.59 milimoles) en etanol (2 mililitros), se calentó bajo radiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se enjuagó con etanol para proporcionar el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.43 (5H, m); 6.55 (1H, s); 4.07-3.83 (1H, m); 3.96-3.82 (3H, m); 3.42 (3H, s); 3.34 (3H, s); 1.11 (3H, d).

LC-MS Rt 0.82 minutos $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314 Método 2minLC_v003.

10 Paso 2: 1,3,8S-trimetil-10(R o S)(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Una mezcla de (S)-6-(2-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (160 miligramos 0.51 mili-moles), 4-metil-tiazol-2-carbaldehído (64.9 miligramos, 0.51 mili-moles), y triflato de bismuto (31.9 miligramos, 0.051 milimoles) en etanol (2 mililitros), se calentó bajo radiación de microondas a 100°C durante 20 minutos, y entonces nuevamente a 100°C durante 40 minutos. Las porciones adicionales de 4-metil-tiazol-2-carbaldehído (64.9 miligramos, 0.51 milimoles), y triflato de bismuto (31.9 miligramos, 0.051 milimoles), y la mezcla se calentó bajo radiación de microondas a 100°C durante 40 minutos. La mezcla se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo del 0 al 50 % de EtOAc/hexano, proporcionó los compuestos del título como una mezcla de diaestereómeros.

20 LC-MS Rt 4.56 minutos $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423 (Método 10minLC_v003).

Paso 3: (8S,10S)-1,3,8-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o (8S,10R)-1,3,8-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

25 La mezcla de diaestereómeros se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar el compuesto del título como un solo diaestereómero.

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 40 % de metanol (MeOH) / 60 % de CO_2 .

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

30 **Ejemplo 12:** Diaestereómero 1 de (8S)-1,3,8-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt 2.14 minutos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.46 (5H, m), 6.97 (1H, s), 6.66 (1H, s), 4.18-4.09 (1H, m), 3.91 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.38 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.28 (3H, d).

LC-MS Rt 1.04 minutos [M+H]⁺ 423 (Método 2minLC_v003).

5 Pureza diaestereomérica >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

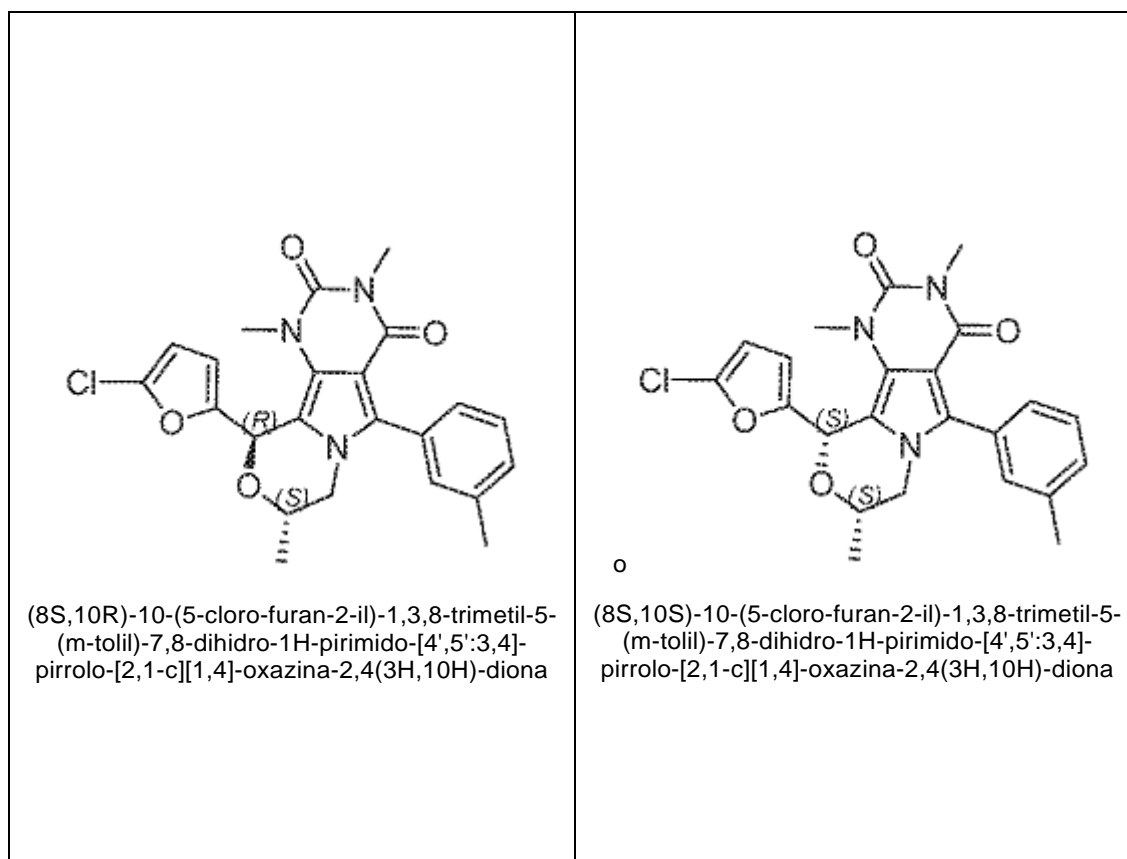
El segundo diaestereómero se aisló a temperatura ambiente, 2.14 minutos.

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 12, a partir de los compuestos de partida apropiados (si fuera necesario, reemplazando el cloruro de benzoílo con el cloruro de benzoílo sustituido apropiado en la preparación del bromuro de partida, utilizando el amino-alcohol comercialmente disponible apropiado en el paso 1, y el aldehído comercialmente disponible apropiado en el paso 3). La purificación final de las mezclas diaestereoméricas se llevó a cabo mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las condiciones enlistadas, para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 12.1:

15 (8S,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3,8-trimetil-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3,8-trimetil-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



20 El compuesto del título se preparó a partir del (S)-6-(2-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-5-m-tolil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona y 5-cloro-furan-2-carbaldehído mediante un método análogo al del Ejemplo 12. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 55 % de EtOAc en isohexano;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (1H, t); 7.30-7.23 (4H, m); 6.40 (1H, s); 6.15 (1H, d); 6.08 (1H, d); 4.05-3.98 (1H, m); 3.85 (1H, dd); 3.57 (1H, dd); 3.35 (6H, s); 2.45 (3H, s); 1.27 (3H, d).

25 LC-MS Rt 1.34 minutos [M+H]⁺ 440 (Método 2minBajopHv01).

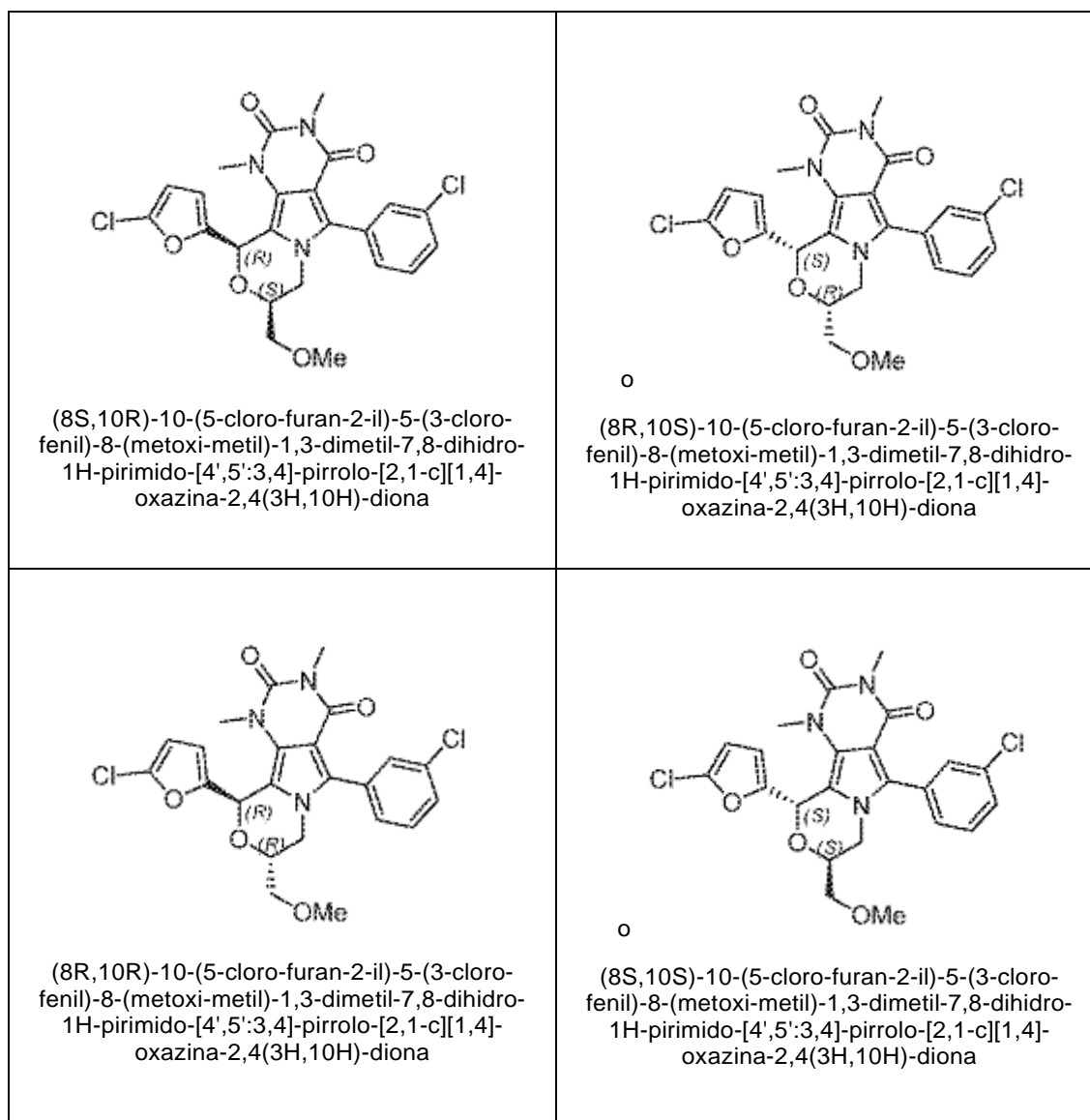
Ejemplo 12.2

(8S,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

5 (8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



10

La mezcla diaestereomérica de 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar los compuestos del título como los enantiómeros individuales.

15 Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 35 % de isopropanol / 65 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 12.2 Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt 3.57 minutos.

5 LCMS Rt 1.43 minutos [M+H]⁺ 490.1 (Método 2minBajopHv03).

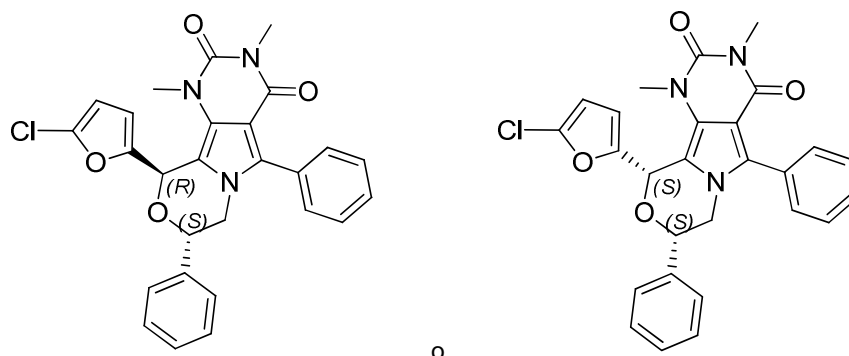
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.43 (3H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.11 (1H, s), 4.11-4.03 (1H, m), 3.92-3.86 (2H, m), 3.58-3.50 (2H, m), 3.39-3.33 (9H, m).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Ejemplo 12.3:

10 (8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5,8-difenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5,8-difenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



15 El compuesto del título se preparó a partir de la (S)-6-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona y el 5-cloro-furan-2-carbaldehído comercialmente disponible. La mezcla resultante de diaestereómeros se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar el compuesto del título como un solo diaestereómero;

Columna: Chiralpak AS 250 x 100 milímetros.

20 Fase móvil: 40 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 30 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Ejemplo 12.3: Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5,8-difenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 2.92 minutos.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.44 (5H, m); 7.38-7.34 (5H, m); 6.62 (1H, s); 6.20 (1H, d); 6.18 (1H, d); 4.94 (1H, dd); 4.08 (1H, dd); 3.89 (1H, dd); 3.39 (3H, s); 3.38 (3H, s).

LC-MS Rt 1.43 minutos [M+H]⁺ 488 Método 2minBajopHv01.

Pureza diaestereomérica > 99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

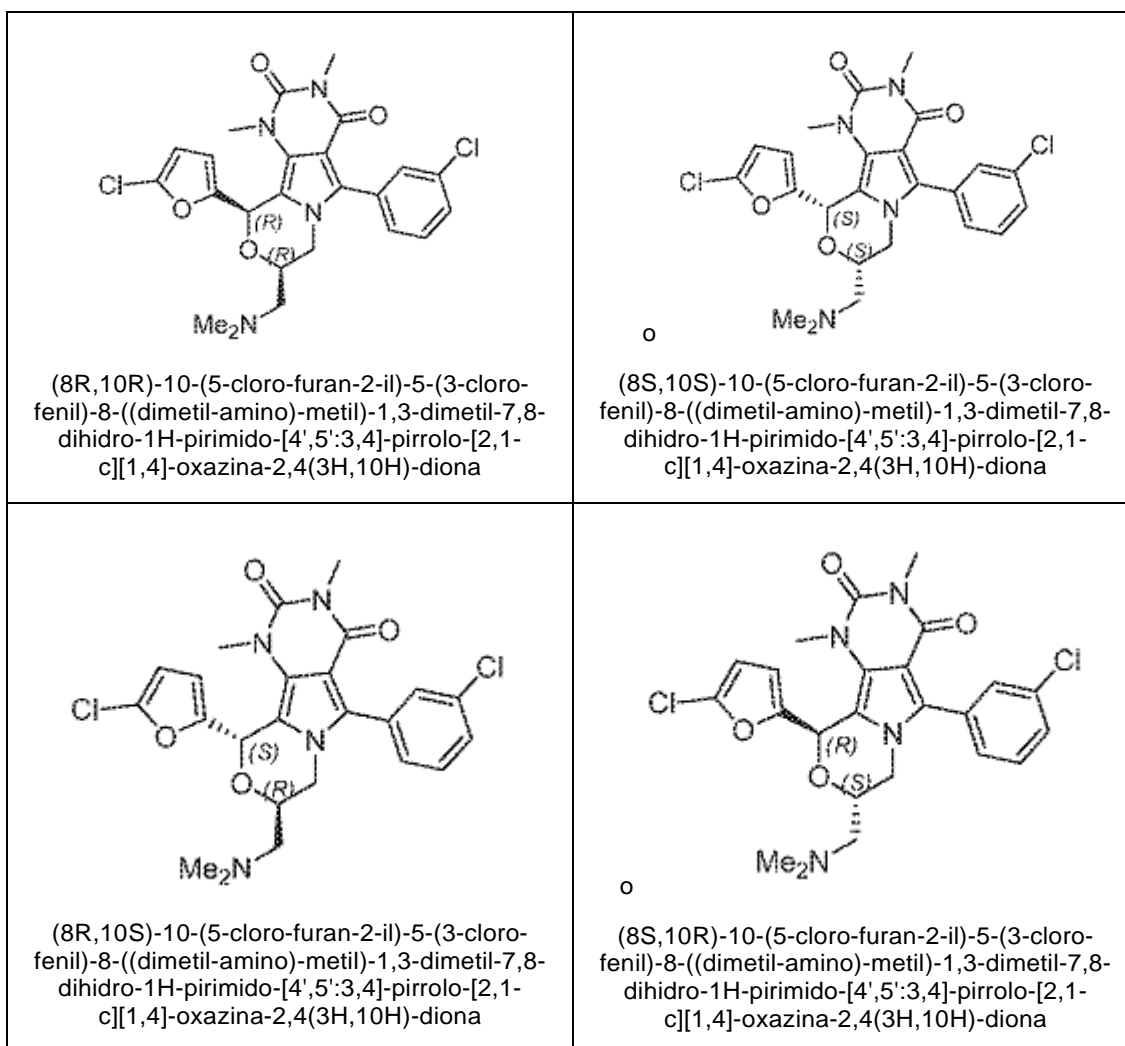
Ejemplo 12.4:

30 (8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

35 (8R,10S)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de la 5-(3-cloro-fenil)-6-(3-(dimetil-amino)-2-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona y 5-cloro-furan-2-carbaldehído, de una manera análoga al Ejemplo 12, paso 2. El primer diaestereómero eluido (mediante el sistema de preparación Agilent (del 10 al 35 %, bajo pH)), se aisló y se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar los compuestos del título como los enantiómeros individuales.

Columna: 2 x Chiralpak AD-H, 250 x 10 milí-metros, 5 micras @ 35°C.

- 10 Fase móvil: 35 % de isopropanol + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 65 % de CO₂.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 12.4: Diaestereómero 1 de 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

- 15 SFC Rt 3.03 minutos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.42 (3H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.20-6.13 (2H, m), 3.93-3.87 (1H, m), 3.72-3.65 (1H, m), 3.38 (6H, s), 2.76-2.58 (1H, br s), 2.40 a 2.18 (6H, br s).

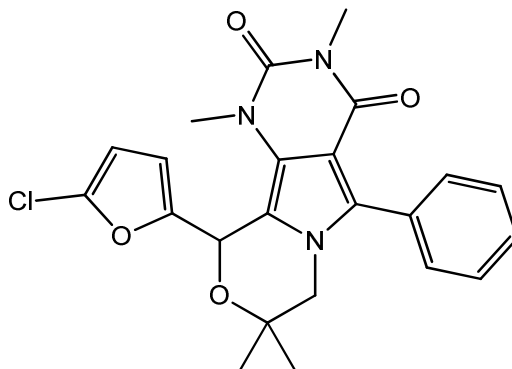
LC-MS Rt 3.29 minutos [M+H]⁺ 503.3 (Método 5minhighpHV01).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

Un segundo enantiómero se aisló en la SFC Rt 2.47 minutos.

Ejemplo 12.5:

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirrido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



5

El compuesto del título se preparó a partir de la 6-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona y el 5-cloro-furan-2-carbaldehído comercialmente disponible en tolueno, de una manera análoga al Ejemplo 12, paso 2.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.54-7.44 (5H, m), 6.48 (1H, d), 6.44-6.41 (2H, m), 4.0-3.95 (1H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.16 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.07 (3H, s).

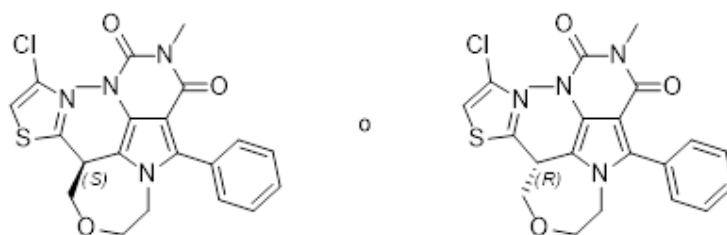
10

LCMS Rt 1.29 minutos [M+H]⁺ 440.2 (Método 2minBajopHv01).

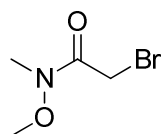
Ejemplo 13:

(S)-11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetrahidro-pirrido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona o

15 (R)-11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetrahidro-pirrido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona



Paso 1: 2-bromo-N-metoxi-N-metil-acetamida



20 El clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (3 gramos, 30.8 milimoles), y carbonato de potasio (9.35 gramos, 67.7 milimoles) se disolvieron en Et₂O (50 mililitros) y agua (50 mililitros), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó por goteo bromuro de 2-bromo-acetilo (2.95 mililitros, 33.8 milimoles), y la mezcla se agitó brevemente a 0°C, y entonces se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se separó en fases, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro;

25

Paso 2: 2-(2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-etoxi)-N-metoxi-N-metil-acetamida

5 La 6-(2-hidroxi-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (700 miligramos, 2.339 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y se enfrió hasta 0°C. Se agregó hidruro de sodio (281 miligramos, 7.02 milimoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se agregó 2-bromo-N-metoxi-N-metil-acetamida (553 miligramos, 3.04 milimoles), la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se agregaron hidruro de sodio (281 miligramos, 7.02 milimoles) y 2-bromo-N-metoxi-N-metil-acetamida (553 miligramos, 3.04 milimoles) adicionales, y se continuó la agitación durante 45 minutos. La reacción se apagó con agua, y se extrajo con cloroformo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/hexano y el sólido se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 0.99 minutos; MS 401.2 m/z [M+H] Método 2minBajopHv03.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (5H, multiplete), 6.72 (1H, br s), 4.26 (2H, s), 4.16 (2H, t), 3.81 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.20 (3H, s).

15 Paso 3: 6-(2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-oxoetoxi)-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

20 La 2-(2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-etoxi)-N-metoxi-N-metil-acetamida (800 miligramos, 1.998 milimoles), y 2-bromo-4-cloro-tiazol (Intermediario H, paso 2) (397 miligramos, 1.998 milimoles), se disolvieron en tetrahidrofurano (THF), y se agregó lentamente un complejo de cloruro de isopropil-magnesio / cloruro de litio (4610 microlitros, 5.99 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y la reacción se apagó con NH₄Cl (acuoso) saturado, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de 25 gramos de sílice, y el sistema se eluyó con el 50 % de EtOAc/hexano, 60 % de EtOAc/hexano, 75 % de EtOAc/hexano y 80 % de EtOAc/hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron. El residuo resultante se trituró con Et₂O/hexano, y se filtró para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.24 minutos; MS 459.1 m/z [M+H] Método 2minBajopHv03.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, s), 7.48 (5H, multiplete), 6.69 (1H, br s), 4.91 (2H, s), 4.19 (2H, t), 3.85 (2H, t), 3.46 (3H, s), 3.36 (3H, s).

30 Paso 4: 6-(2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-hidroxi-etoxi)-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

35 La 6-(2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-oxoetoxi)-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (540 miligramos, 1.177 milimoles) se disolvió en metanol (MeOH) (20 mililitros), y se agregó borohidruro de sodio (134 miligramos, 3.53 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y la reacción se apagó con NaHCO₃ (acuoso) saturado, y se extrajo con cloroformo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.10 minutos; MS 461.1 m/z [M+H] Método 2minBajopHv03.

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.40 (5H, multiplete), 7.08 (1H, s), 6.46 (1H, br s), 5.03 (1H, dd), 4.11 (2H, t), 3.86 (1H, dd), 3.80-3.65 (3H, multiplete), 3.43 (3H, s), 3.37 (3H, s).

Paso 5: 11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetrahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona

45 La 6-(2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-hidroxi-etoxi)-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (300 miligramos, 0.651 milimoles), y trietil-amina (0.272 mililitros, 1.953 milimoles), se disolvieron en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y se agregó Tf₂O (0.165 mililitros, 0.976 milimoles) en una sola porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se agregaron trietil-amina (0.272 mililitros, 1.953 milimoles), y Tf₂O (0.165 mililitros, 0.976 milimoles) adicionales. Después de 45 minutos, se agregaron trietil-amina (0.272 mililitros, 1.953 milimoles), y Tf₂O (0.165 mililitros, 0.976 milimoles) adicionales. Después de agitar durante 45 minutos adicionales, la reacción se apagó con NaHCO₃ (acuoso) saturado, y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron al vacío. El residuo se volvió a disolver en dicloro-metano (DCM), y se evaporó sobre sílice. La sílice se depositó sobre un cartucho de 10 gramos de sílice, y el sistema se eluyó en gradiente del 10 al 80 % de EtOAc/hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron. El residuo resultante se trituró con dicloro-metano (DCM)/Et₂O/hexano, y el precipitado se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido;

55

LC-MS: Rt 1.23 minutos; MS 443.5 m/z [M+H] Método 2minBajopHv03.

Paso 6: (S)-11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetrahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona

5 La 11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetra-hidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona racémica se separó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones, para proporcionar el compuesto del título como un solo enantiómero:

SFC Chiralpak IB 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C, 40 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 60 % de CO₂., 10 mililitros/minuto, Detección: UV @ 220 nanómetros.

10 Enantiómero 1 de 11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetrahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona

SFC Tiempo de retención = 5.61 minutos, >99 % de exceso enantiomérico (ee).

LC-MS: Rt 1.26 minutos; MS 443.2 m/z [M+H] Método 2minBajopHv03.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.31 (5H, multiplete), 7.12 (1H, s), 5.16 (1H, d), 4.98 (1H, dd), 4.23-4.07 (2H, multiplete), 4.07-3.92 (2H, multiplete), 3.65 (3H, s), 3.62 (1H, multiplete), 3.36 (3H, s).

15 El segundo enantiómero se aisló en la SFC, Tiempo de retención = 7.61 minutos.

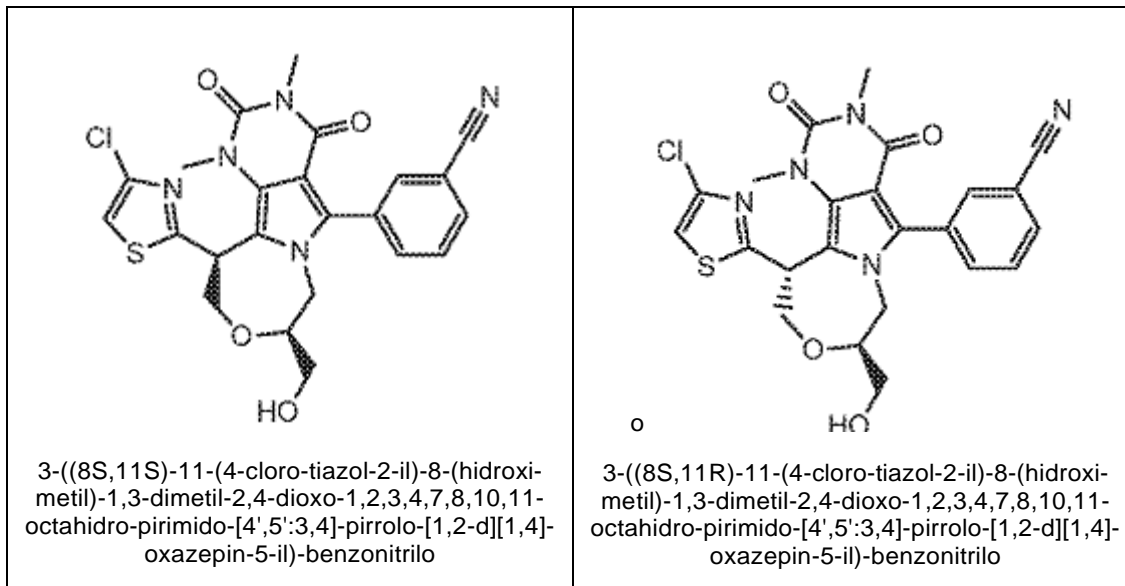
Ejemplo 14:

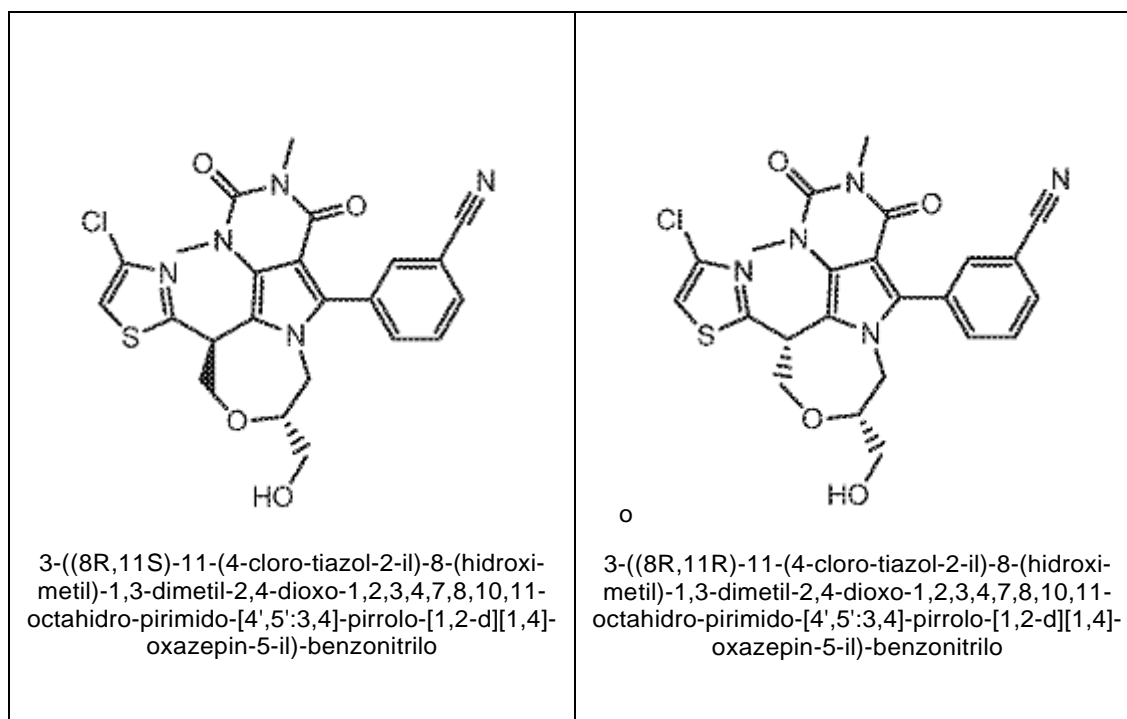
3-((8S,11S)-11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzonitrilo o

20 3-((8R,11S)-11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzonitrilo o

3-((8S,11R)-11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzonitrilo o

3-((8R,11R)-11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzonitrilo





Paso 1: 2-((1-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-(5-(3-ciano-fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-propan-2-il)-oxi)-N-metoxi-N-metil-acetamida

5 A una solución agitada de 3-(6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-hidroxi-propil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (Ejemplo 9a, paso 1) (280 mili-gramos, 0.597 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5,975 micro-litros), se le agregó hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (71.7 miligramos, 1.792 milimoles) a 0°C. La solución roja resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 20 minutos, antes de enfriarse hasta 0°C. Entonces se agregó por goteo 2-bromo-N-metoxi-N-metil-acetamida (Ejemplo 13, paso 1) (141 miligramos, 0.777 milimoles) durante 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 3 horas, y entonces se enfrió a 0°C, y se apagó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 mililitros). Se agregó dicloro-metano (DCM) (10 mililitros) a la solución bifásica. La fase acuosa se separó y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (10 mililitros, 3 veces); los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y se concentraron bajo presión reducida, para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó utilizando Teledyne ISCO (12 gramos, SiO₂) eluyendo con el 0 al 65 % de EtOAc/hexanos, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo.

LCMS; Rt 1.48 minutos; MS m/z 570.7 [M+H]⁺; 2minBajopHV03.

Paso 2: 3-(6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-oxoetoxi)-propil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo,

20 El compuesto del título se preparó a partir de la 2-((1-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-(5-(3-ciano-fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(2H)-il)-propan-2-il)-oxi)-N-metoxi-N-metil-acetamida y 2-bromo-4-cloro-tiazol, de una manera análoga al Ejemplo 13, paso 3;

LCMS; Rt 1.65 minutos; MS m/z 628.2 [M+H]⁺; 2minBajopHV03.

Paso 3: Mezcla diaestereómeros de 3-(6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-hidroxi-etoxi)-propil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo,

25 El compuesto del título se preparó a partir del 3-(6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-oxoetoxi)-propil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo de una manera análoga al Ejemplo 13, paso 4;

LCMS; Rt 1.55, 1.57 minutos; MS m/z 630.6, 630.6 [M+H]⁺; 2minBajopHV03. Mezcla de diaestereómeros a aproximadamente 1:1.

30 Paso 4: Par 1 y Par 2 de diaestereómeros de 3-(11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroximetil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirrido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del 3-(6-(3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(2-(4-cloro-tiazol-2-il)-2-hidroxi-etoxi)-propil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo de una manera análoga al Ejemplo 13, paso 5.

- 5 El residuo se purificó utilizando el Sistema Agilent Prep. (del 20 al 50 %, bajo pH), para proporcionar los pares de diaestereómeros del título como sólidos blancos amorfos.

Primer pico eluido:

Par de diaestereómeros 1 de 3-(11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzocitrilo:

LCMS; Rt 1.06 minutos; MS m/z 498.2 [M+H]⁺; 2minBajopHV03.

- 10 Segundo pico eluido:

Par de diaestereómeros 2 de 3-(11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzocitrilo:

LCMS; Rt 1.08 minutos; MS m/z 498.5 [M+H]⁺; 2minBajopHV03.

- 15 Paso 5: Diaestereómero 1 de 11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzocitrilo

Se separó a partir de Par de diaestereómeros 2 mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC) bajo las siguientes condiciones:

SFC Chiralpak ID 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C, 40 % de isopropanol / 60 % de CO₂, 10 mililitros/minuto, Detección: UV @ 220 nanómetros.

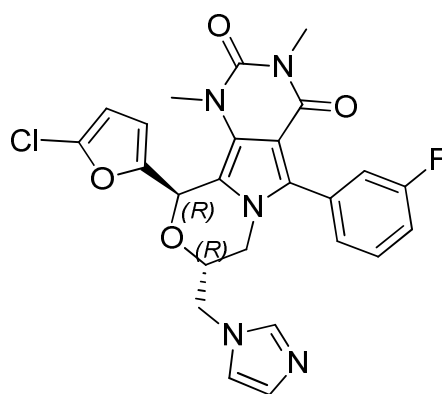
- 20 Segundo pico eluido: SFC Tiempo de retención = 7.01 minutos.

LCMS; Rt 1.12 minutos; MS m/z 498.3 [M+H]⁺; 2minBajopHV03.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.50 (4H, m), 7.05 (1H, s), 5.09 (1H, d), 4.98-4.92 (1H, m), 4.08-4.03 (2H, m), 3.82-3.73 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.57-3.42 (1H, m), 3.27 (3H, s).

Ejemplo 15:

- 25 (8R,10R)-8-((1H-imidazol-1-il)-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



(Diaestereómero-R,R)

- 30 Paso 1: Metan-sulfonato de ((8R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-8-il)-metilo

Se agregó por goteo cloruro de metan-sulfonilo (0.021 mili-litros, 0.274 milimoles) a una solución de (8R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona (Ejemplo 6, paso 3) (100 miligramos, 0.217 milimoles), trietil-amina (0.039 mililitros, 0.283 milimoles), y DMAP (2.66 miligramos, 0.022 mili-moles) en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), y se apagó con agua (20 mililitros). Las fases se separaron, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y

- 35

se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.31 min [M+H]⁺ 538.5 (Método 2minBajopHv03).

Paso 2: (8R)-8-((1H-imidazol-1-il)-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

- 5 Una mezcla de metan-sulfonato de ((8R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-metilo (117 mili-gramos, 0.217 milimoles), carbonato de cesio (142 miligramos, 0.435 milimoles), e imidazol (22.51 miligramos, 0.331 milimoles) en acetonitrilo (6 mililitros), se calentó a 80°C durante 16 horas, y entonces a 85°C durante 3.5 horas. Se agregaron porciones adicionales de imidazol (22.51 miligramos, 0.331 milimoles) y carbonato de cesio (142 miligramos, 0.435 milimoles), y la mezcla se calentó durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mililitros), se pasaron a través de una frita hidrofóbica, y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 % de EtOAc/hexano, y luego con el 0 al 10 % de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM), proporcionó el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros.

LC-MS Rt 0.85 minutos [M+H]⁺ 510.5 y Rt 0.89 minutos [M+H]⁺ 510.4 (Método 2minBajopHv03).

Paso 3: (8R,10R)-8-((1H-imidazol-1-il)-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

- 20 La separación de la mezcla diaestereomérica de (8R)-8-((1H-imidazol-1-il)-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC), bajo las siguientes condiciones, proporcionó el compuesto del título.

Columna: Chiralpak AD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras @ 35°C.

Fase móvil: 30 % de metanol (MeOH) + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 70 % de CO₂.

- 25 Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Diaestereómero de (8R,10R)-8-((1H-imidazol-1-il)-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

Rt = 5.98 minutos.

- 30 LC-MS Rt 0.84 minutos [M+H]⁺ 510.5 Método 2minBajopHv03.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (m, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.88 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

Pureza quiral >99 % de exceso diaestereomérico (d.e.).

El segundo diaestereómero se eluyó a temperatura ambiente = 3.74 minutos.

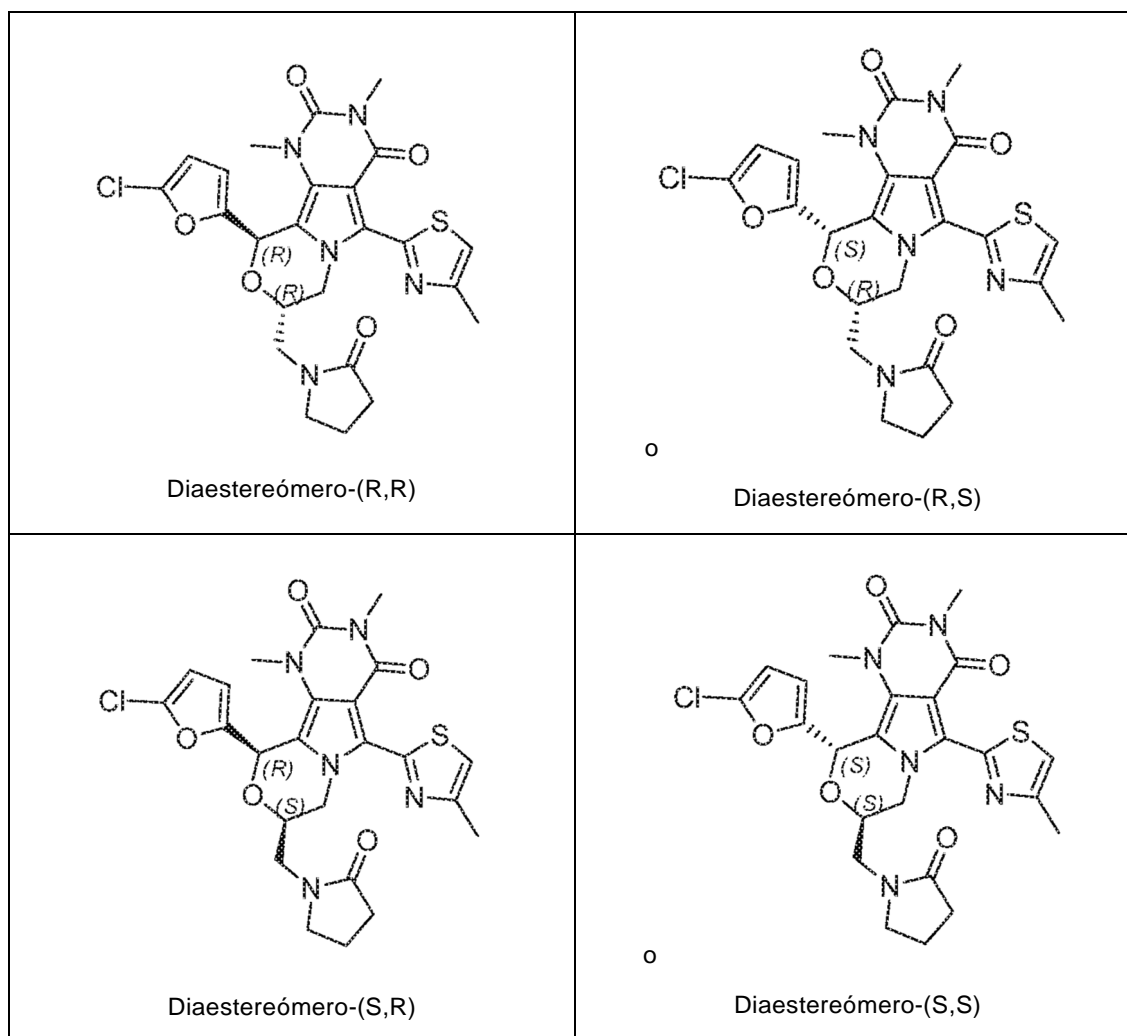
- 35 **Ejemplo 16:**

(8R,10R)(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8R,10S)(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

- 40 (8S,10R)(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona o

(8S,10S)(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona



Paso 1: 2-(3-bromo-2-hidroxi-propil)-isoindolina-1,3-diona

5 Se agregó por goteo HBr al 48 % (12.25 mililitros, 108 milimoles) a una solución de 2,3-epoxi-propil-ftalimida (2 gramos, 9.84 milimoles) en cloroformo (25 mililitros) a 0°C. La mezcla se agitó durante 16 horas, luego se lavó con salmuera (50 mililitros). La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (40 mililitros, 2 veces), y la fase orgánica combinada se pasó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 60 % de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Rt 0.95 minutos [M+H]⁺ 284.1 (Método 2minBajopHv03).

10 Paso 2: 2-(3-bromo-2-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-propil)-isoindolina-1,3-diona

15 Una solución de 2-(3-bromo-2-hidroxi-propil)-isoindolina-1,3-diona (100 miligramos, 0.352 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.5 mililitros) se agregó por goteo a una mezcla de DMAP (43.0 miligramos, 0.352 milimoles), imidazol (47.9 miligramos, 0.704 milimoles), y cloruro de terbutil-dimetil-sililo (74.3 miligramos, 0.493 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1 mililitro). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mililitros), y se lavó con NaHCO₃ (acuoso) saturado (20 mililitros), y salmuera (10 mililitros, 3 veces). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 % de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.72 minutos [M+H]⁺ 398.3 (Método 2minBajopHv03).

20 Paso 3: 6-(2-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-propil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrol-3,4-dil-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Se agregó carbonato de cesio (115 miligramos, 0.351 mili-moles) a una solución de 1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-

2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermediario Gc) (53.4 mili-gramos, 0.176 milimoles), y 2-(3-bromo-2-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-propil)-isoindolina-1,3-diona (70 miligramos, 0.176 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (1273 microlitros). La mezcla se calentó a 50°C durante 18 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con agua (30 mililitros). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 3 veces), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (90 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 % de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.

LC-MS Rt 1.68 minutos [M+H]⁺ 594.6 (Método 2minBajopHv03).

10 Paso 4: 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-((1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

15 Se agregó ácido trifluoro-acético (TFA) (0.032 mililitros, 0.421 milimoles) a una solución de 6-(2-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-3-(1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-propil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (50 miligramos, 0.084 milimoles) en tolueno (1 mililitro), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregaron triflato de bismuto (27.6 miligramos, 0.042 milimoles), y 5-cloro-furan-2-carbaldehído (16.49 miligramos, 0.126 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mililitros), y se lavó con agua (30 mililitros), NaHCO₃ (acuoso) saturado (50 mililitros), y salmuera (50 mililitros). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 % de EtOAc/hexano, proporcionó el compuesto del título.

20 LC-MS Rt 1.42 minutos [M+H]⁺ 592.5 (Método 2minBajopHv03).

Paso 5: 8-(amino-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

25 Se agregó etanolamina (108 microlitros, 1.790 milimoles) a una solución de 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-((1,3-dioxo-isoindolin-2-il)-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona (106 mili-gramos, 0.179 milimoles) en tolueno (3087 microlitros). La mezcla se agitó a 70°C durante 6.5 horas, entonces a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros). La fase orgánica se lavó con NaOH 1M (acuoso) (20 mililitros), se pasó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros.

30 LC-MS Rt 0.74 minutos [M+H]⁺ 462.4 y Rt 0.78 minutos [M+H]⁺ 462.4 (Método 2minBajopHv03).

Paso 6: 4-bromo-N-((10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-metil)-butanamida

35 Se agregó cloruro de 4-bromo-butirilo (29.4 miligramos, 0.158 milimoles) a una solución de 8-(amino-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona (61 miligramos, 0.132 milimoles), y trietil-amina (0.022 mililitros, 0.158 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (4 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas, entonces se diluyó con dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), y se lavó con NaHCO₃ (acuoso) saturado (30 mililitros). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrofóbica y se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un material crudo que se utilizó directamente

40 Paso 7: 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

45 Se agregó hidruro de sodio (al 60 % en peso en aceite mineral, 26.8 miligramos, 0.671 milimoles) a una solución de 4-bromo-N-((10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-8-il)-metil)-butanamida (82 miligramos, 0.134 mili-moles) en tetrahidrofurano (THF) (6711 microlitros). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se apagó con agua (30 mililitros). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros.

50 LC-MS Rt 1.20 minutos [M+H]⁺ 530.4 (Método 2minBajopHv03).

Paso 8: 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

La purificación de la 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona racémica mediante cromatografía

de fluidos súper-críticos (SFC), bajo las siguientes condiciones, proporcionó el compuesto del título como el material crudo.

Columna: Chiralcel OD-H 250 x 10 milímetros, 5 micras a 35°C.

Fase móvil: 40 % de isopropanol + DEA al 0.1 % en volumen/volumen / 60 % de CO₂.

5 Flujo: 10 mililitros/minuto.

Temperatura de la columna: 35°C.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 16: Diaestereómero 1 de (5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona

10 SFC Rt = 5.18 minutos.

La purificación final de este diaestereómero mediante HPLC dirigida a masas bajo las siguientes condiciones proporcionó el compuesto del título.

Columna: Columna XSelect CSH Prep C18, 30 x 100 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: A = FA al 0.1 % en agua, B = FA al 0.1 % en MeCN.

15 Gradiente: 0.0-0.5 minutos: 30 % de B a 30 mililitros/minuto.

0.5-1.0 minutos: 30 % de B a 30-50 mililitros/ minuto.

1.0-7.2 minutos: del 30 al 70 % de B.

7.2-7.3 minutos: del 70 al 98 % de B.

7.3-9.4 minutos: 98 % de B.

20 9.4-9.5 minutos: 30 % de B a 50 mililitros/minuto.

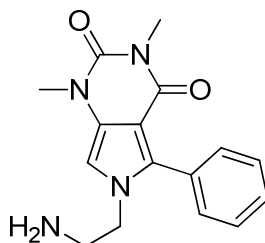
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.10 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.87 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.65 (dd, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.07 (m, 2H).

LC-MS Rt 1.20 minutos [M+H]⁺ 530.5 (Método 2minBajopHv03).

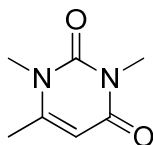
25 Preparación de intermediarios

Intermediario A:

6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona



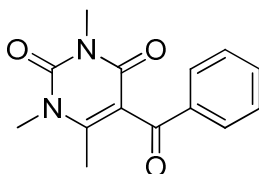
Paso 1: 1,3,6-trimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



5 A una suspensión agitada de *N,N*-dimetil-urea (comercial) (72.1 gramos, 819 milimoles), y DMAP (comercial) (100 gramos, 819 milimoles) en piridina (300 mililitros), bajo N₂ se le agregó por goteo con agitación anhídrido acético (255 mililitros, 2701 milimoles). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo, los volátiles se removieron bajo presión reducida, para proporcionar una solución viscosa de piridina color naranja, la cual se sembró con el producto. La mezcla se almacenó de 0 a 4°C durante 7 días. El sólido cristalino resultante se filtró bajo presión reducida, se lavó con dietil-éter y se secó, para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros. Los licores madre se purificaron adicionalmente mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 30 al 50 % de EtOAc en isohexano. El sólido resultante se diluyó con dietil-éter (500 mililitros), y se almacenó de 0 a 4°C durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con isohexano, entonces se secaron para proporcionar el compuesto del título como cristales incoloros y se combinaron. El producto del título se obtuvo como cristales blancos.

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (1H, s), 3.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.22 (3H, s); LC-MS Rt = 0.55 minutos [M+H]⁺ 155.4 (método: 2minLC_v003).

Paso 2: 5-benzoil-1,3,6-trimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

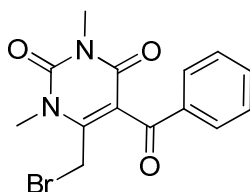


20 La 1,3,6-trimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (paso 1) (5 gramos, 32.4 milimoles), y cloro-benceno (50 mililitros) se cargaron en un matraz de tres cuellos, y el recipiente se evacuó con nitrógeno. Se agregó cloruro de benzoilo (comercial) (11.2 mililitros, 97 milimoles), seguido por cloruro de zinc(II) (5 gramos, 36.7 milimoles) en una porción, y la reacción se calentó a 110°C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, entonces se vertió en agua (100 mililitros) y EtOAc (100 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 mililitros, 2 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mililitros), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron bajo presión reducida, y se evaporaron para dejar un sólido color naranja. El sólido se lavó con hexano seguido por dietil-éter caliente, proporcionando el producto como un sólido grisáceo. Los licores madre se purificaron adicionalmente mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 10 % al 100 % de EtOAc/hexano. El producto del título se obtuvo como un sólido color naranja pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (2H, dd), 7.60 (1H, t), 7.48 (2H, t), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.26 (3H, s);

LCMS Rt = 0.80 minutos [M+H]⁺ 259 (Método 2minLC_v003).

30 Paso 3: 5-benzoil-6-(bromo-metil)-1,3-dimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



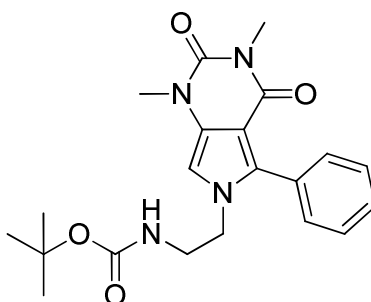
35 Se agregó bromo (0.497 mililitros, 9.68 milimoles) a una solución de 5-benzoil-1,3,6-trimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (paso 2) (2.5 gramos, 9.68 milimoles) en cloroformo (50 mililitros) con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 2 horas. Se agregó una porción adicional de bromo (0.25 mililitros, 0.5 equivalentes), y se continuó el calentamiento a 55°C durante 30 minutos adicionales. La mezcla se enfrió hasta

la temperatura ambiente, se diluyó con CHCl_3 (50 mililitros), y se vertió en una solución saturada de tiosulfato de sodio (150 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (50 mililitros). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mililitros), salmuera (50 mililitros), se secaron (Na_2SO_4), y se filtraron bajo presión reducida. El solvente se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar un sólido amarillo pálido. Este sólido se disolvió en EtOAc caliente (50 mililitros), y lentamente se evaporó hasta que se observó la cristalización. El sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración a presión reducida, y se lavó con EtOAc frío (10 mililitros), y se secó en aire. El compuesto se secó adicionalmente al vacío a 50°C durante 2 horas. El producto del título se aisló como micro agujas blancas.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (2H, d), 7.67 (1H, t), 7.52 (2H, t), 4.40 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.17 (3H, s);

10 LC-MS Rt = 2.75 minutos $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337/339 (Método 10minLC_v003).

Paso 4: Terbutil-éster de ácido [2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6-il)-etil]-carbámico

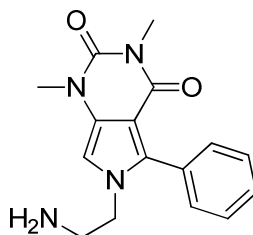


15 La 5-benzoil-6-(bromo-metil)-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-diona (paso 3) (1 gramo, 2.97 milimoles) en EtOH (12 mililitros) se trató con trietil-amina (0.41 mililitros, 2.97 milimoles), y 2-amino-etil-carbamato de terbutilo (comercial) (0.465 mililitros, 2.97 milimoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora utilizando irradiación con microondas. Después de este tiempo, se formó un precipitado blanco. El sólido se recolectó por medio de filtración a presión reducida, y se lavó con dietil-éter. Se obtuvo el compuesto del título como agujas blancas.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.42 (5H, m), 6.43 (1H, bs), 4.50 (1H, bs), 4.05 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.34 (2H, m), 1.42 (9H, s);

LCMS Rt = 1.06 minutos $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399 (Método 2minLC_v003).

Paso 5: 6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirroló-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona



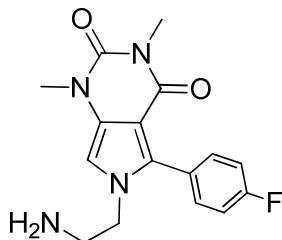
25 El terbutil-éster del ácido [2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6-il)-etil]-carbámico (paso 4) (1.11 gramos, 2.79 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (2.1 mililitros, 25.1 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se apagó vertiéndola en NaOH 2M agitando y se agregó NaOH adicional hasta ser alcalina en un papel de pH. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (75 mililitros, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mililitros), salmuera (75 mililitros), y se pasaron a través de una frita hidrofóbica. El solvente se removió bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título como un sólido grisáceo.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.45 (5H, m), 6.48 (1H, s), 3.98 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.97 (2H, t), 1.27 (1H, br s);

LC-MS Rt = 0.72 minutos $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299 (Método 2minLC_v003).

Intermediario Aa

6-(2-amino-etil)-5-(4-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona.



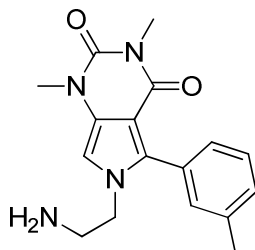
5 Este compuesto se preparó de una manera análoga al Intermediario A, mediante el reemplazo del cloruro de benzoílo (paso 2) con cloruro de 4-fluoro-benzoílo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (2H, dd), 7.29 (2H, t), 6.96 (1H, s), 3.82 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.79 (2H, t), 1.57 (2H, br s);

LC-MS Rt = 0.74 minutos [M+H]⁺ 317 (Método 2minLC_v003).

Intermediario Ab

10 6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-5-(*m*-tolil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

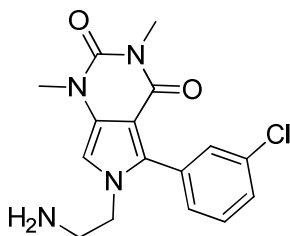


Este compuesto se preparó de una manera análoga al Intermediario A, mediante el reemplazo del cloruro de benzoílo (paso 2) con cloruro de 3-metil-benzoílo (comercial).

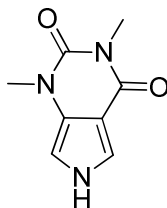
LC-MS: Rt 0.58 minutos; MS m/z 313 [M+H]⁺; Método 2minBajopH

15 Intermediario B

6-(2-amino-etil)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona



Paso 1: 1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona)



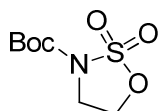
La 1,3-dimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (comercial (40 gramos, 285 milimoles), y 1-(isociano-metil-sulfonyl)-4-metil-benceno (comercial) (84 gramos, 428 milimoles) se disolvieron en 2-MeTHF (1,000 mililitros), bajo nitrógeno a 30°C y se mantuvieron durante 5 minutos. El recipiente entonces se enfrió hasta 0°C (internos). Se agregó una solución de KOtBu (comercial) (64.1 gramos, 571 milimoles) en 2-MeTHF (500 mililitros) a la solución por medio de un embudo de goteo durante 0.5 horas, de tal manera que la temperatura interna se mantuvo debajo de 5°C. Con la adición de la solución de KOtBu, se formó un precipitado color naranja. Se cargó una porción adicional de 2-MeTHF (455 mililitros) por medio del embudo de goteo durante 5 minutos. Después de 40 minutos, la suspensión color naranja oscuro se apagó con una solución saturada de NH₄Cl (400 mililitros, 2 veces), se cargó por medio de embudo de goteo durante 15 minutos, la suspensión entonces se diluyó con EtOAc (1 litro), las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 litro, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y se filtraron bajo presión reducida. El solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar un semi-sólido color café. Los sólidos se suspendieron en metanol (MeOH) (300 mililitros), se sonicaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos, se filtraron mediante filtración a presión reducida, y se lavaron con metanol (MeOH) (100 mililitros). El sólido se secó al vacío a 50°C durante 24 horas. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amorfo color café pálido (26.34 gramos, 52 %).

LC-MS: Rt 0.59 minutos; no ionizada; Método 2minBajopHv01; indica pureza de >95 % de área.

Se pudo obtener una segunda cosecha de material mediante la evaporación del metanol (MeOH), para proporcionar un aceite rojo. La trituración con metanol (MeOH) (50 mililitros), la filtración bajo presión reducida, el lavado con metanol (MeOH) (20 mililitros), y el secado al vacío a 50°C durante 16 horas, proporcionaron el compuesto del título como un sólido amorfo color café pálido (1.03 gramos, 2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 6.74 (1H, t), 3.29 (3H, s), 3.19 (3H, s).

Paso 2: 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terbutilo



El 2-hidroxi-etil-carbamato de terbutilo (comercial), (6.19 mililitros, 40 milimoles) se disolvió en MeCN anhidro (18 mililitros), bajo nitrógeno. La solución se agregó por goteo a una solución de SOCl₂ (comercial) (3.65 mililitros, 50.0 milimoles) en MeCN anhidro (200 mililitros) a -20°C (internos), de tal manera que la temperatura interna no se elevó por encima de -15°C. El MeCN anhidro (2 mililitros) se utilizó para enjuagar el embudo de goteo y éste se agregó a la reacción. Después de 10 minutos, se cargó piridina anhidra (12.94 mililitros, 160 milimoles) por goteo durante 10 minutos por medio del embudo de goteo, manteniendo la temperatura arriba de -15°C. La reacción se agitó luego durante 1 hora a -20°C, seguida por 1 hora adicional a 0°C. Después de este tiempo, la reacción se apagó mediante la adición de agua (50 mililitros), y EtOAc (50 mililitros). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con HCl 1M (100 mililitros); la capa acuosa se extrajo entonces con EtOAc (100 mililitros). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 mililitros), agua (100 mililitros), salmuera (100 mililitros), se secaron (Na₂SO₄), y se filtraron bajo presión reducida. Los solventes se removieron bajo presión reducida, para proporcionar un aceite color naranja oscuro.

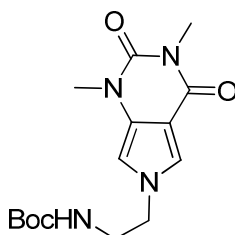
Paso B

El aceite a partir del paso A se disolvió en MeCN (160 mililitros), y se enfrió a 0°C (internos). Se cargó clorhidrato de rutenio(III) (comercial) (0.045 gramos, 0.200 milimoles) seguido por NaIO₄ (comercial) (12.83 gramos, 60.0 milimoles), y agua (160 mililitros). La reacción se agitó vigorosamente a 0°C durante 1 hora, entonces se apagó mediante la adición de agua (80 mililitros). Se cargó dietil-éter (100 mililitros) y las capas se separaron; la fase acuosa se extrajo con éter (100 mililitros, 3 veces), y los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (60 mililitros) hasta que se removió el color negro/verde. Los materiales orgánicos se secaron (Na₂SO₄), y se

filtraron bajo presión reducida; el solvente se removió bajo presión reducida, para proporcionar un sólido blanco. El sólido se suspendió en MTBE hirviendo (110 mililitros), y la suspensión se filtró mientras que estaba caliente (>80°C). La solución incolora se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche, proporcionando agujas blancas. Las agujas se recolectaron mediante filtración a presión reducida y entonces se secaron al vacío a 50°C durante 2 horas. El compuesto del título se aisló como agujas blancas;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.62 (2H,t); 4.06 (2H,t); 1.57 (9H,s).

Paso 3: Terbutil-éster del ácido [2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-il)-etil]-carbámico

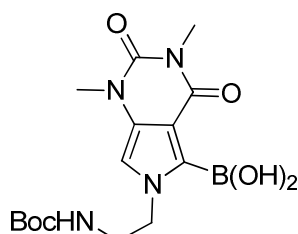


- 10 La 1,3-dimetil-1*H*-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3*H*,6*H*)-diona (paso 1) (4.43 gramos, 24.72 milimoles), e hidruro de sodio (comercial) (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1.286 gramos, 32.1 milimoles) se desgasificaron con nitrógeno durante 15 minutos. Los reactivos entonces se suspendieron en tetrahidrofurano (THF) anhidro (44.5 mililitros), y se agitaron durante 15 minutos a temperatura ambiente, entonces se enfriaron a 0°C (externa).
 15 Después de 10 minutos, se cargó una solución de 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de terbutilo (paso 2) (6.07 gramos, 27.2 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) anhidro (44.5 mililitros) en dos porciones (24 mililitros, 2 veces). Después de que se completó la adición, el baño de hielo se removió, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, la reacción entonces se apagó mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl (30 mililitros). La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mililitros), EtOAc (60 mililitros), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces), se saturó con NaCl (s), y se extrajo con MeCN (50 mililitros, 4 veces). La capa acuosa se evaporó hasta aproximadamente 20 mililitros, y se extrajo adicionalmente con MeCN (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se filtraron bajo presión reducida, y el solvente se evaporó. El sólido resultante se adsorbió sobre sílice, y se purificó por medio de una Columna ISCO de 125 gramos de SiO₂, eluyendo con el 60 al 95 % de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, para proporcionar un sólido cristalino blanco. El sólido se secó al vacío a 50°C durante 3 horas. Se proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

LC-MS: Rt 0.81 minutos; MS m/z 323 [M+H]⁺; (Método 2minBajopH).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (1H, d), 6.95 (1H, t), 6.76 (1H, d), 4.03 (2H, t), 3.29 (2H, q), 3.27 (3H, s), 3.20 (3H, s), 1.35 (9H, s).

- 30 Paso 4: Ácido (6-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1*H*-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-borónico



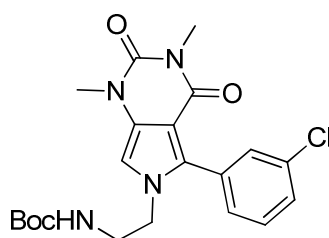
- 35 El terbutil-éster del ácido 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-il)-etil]-carbámico (paso 3) (1.8 gramos, 5.58 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) anhidro (49 mililitros), a temperatura ambiente. El matraz entonces se evacuó y se rellenoó con nitrógeno (3 veces), y se enfrió a -78°C (externos). Después de 10 minutos, se cargó LDA (0.731 M, 22.92 mililitros, 16.75 milimoles en tetrahidrofurano (THF), recién preparada mediante procedimiento estándar a partir de BuLi y di-isopropil-amina) más de 3 minutos. Después de 15 minutos a -78°C, se cargó borato de tri-isopropilo (3.87 mililitros, 16.75 milimoles) por goteo durante 2 minutos y la reacción se mantuvo durante 2 horas a -78°C. La reacción entonces se apagó con una

solución saturada de NH₄Cl (10 mililitros) mediante una jeringa bajo nitrógeno y se diluyó con agua (60 mililitros), y EtOAc (40 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 4 veces). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron (Na₂SO₄), y se filtraron bajo presión reducida, para proporcionar una solución color amarillo pálido. El volumen del solvente se redujo a la mitad bajo presión reducida, para proporcionar una suspensión de un sólido blanco. El sólido se recuperó mediante filtración a presión reducida, y se seca en aire, seguido por calentamiento a 50°C al vacío durante 3 horas. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

LC-MS: Rt 0.86 minutos; MS m/z 367 [M+H]⁺; (Método 2minBajopH).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (2H, s), 6.96 (1H, s), 6.82 (1H, t), 4.41 (2H, t), 3.32 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.28 (3H, s), 1.32 (9H, s).

Paso 5. Terbutil-éster del ácido {2-[5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-il]-etil}-carbámico

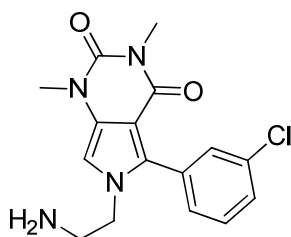


El ácido (6-(2-((terbutoxi-carbonil)-amino)-etil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-borónico (paso 4) (631 miligramos, 1.724 milimoles), Pd-118 (comercial, CAS 95408-45-0) (51.1 miligramos, 0.078 milimoles, 5 % molar), y carbonato de potasio (433 miligramos, 3.13 milimoles) se suspendieron en acetato de *n*-butilo (11.2 mililitros). El recipiente se evacuó y se rellenó con N₂ (4 veces). Bajo una corriente de N₂ se cargó 1-bromo-3-cloro-benceno (comercial) (0.184 mililitros, 1.567 milimoles), y agua (0.056 mililitros, 3.13 milimoles). El recipiente se calentó a 80°C durante 2 horas bajo irradiación con microondas. Se cargó una cantidad adicional de agua (100 microlitros) y 1-bromo-3-cloro-benceno (0.184 mililitros, 1.567 milimoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas adicionales bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mililitros), y EtOAc (20 mililitros), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 4 veces), y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron (Na₂SO₄), y se filtraron bajo presión reducida. Se agregó gel de sílice a la solución y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una columna ISCO de 80 gramos de SiO₂ RediSep® Rf, eluyendo con el 50 al 70 % de EtOAc/hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, para proporcionar un sólido bronceado pálido, el cual se secó al vacío a 50°C durante 3 horas. Esto proporcionó el producto del título como un sólido bronceado pálido.

LC-MS: Rt 1.04 minutos; MS m/z 433/435 [M+H]⁺; (Método 2minBajopH).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.40 (3H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 6.45 (1H, s), 4.50 (1h, br s), 4.05 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.35 (2H, q), 1.43 (9H, s).

Paso 6: 6-(2-amino-etil)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona



El terbutil-éster del ácido {2-[5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-il]-etil}-carbámico (paso 5) (429 miligramos, 0.991 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros). Se cargó ácido trifluoro-acético (TFA) (1.374 mililitros, 17.84 milimoles) en 2 porciones y la reacción se agitó bajo nitrógeno. Después de 2 horas, el pH de la mezcla se ajustó a un pH de 11 con una solución saturada de

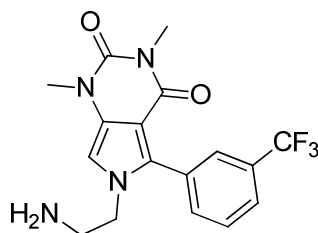
K_3CO_3 (20 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros, 4 veces). Los materiales orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar un sólido bronceado, el cual se secó al vacío a 50°C durante 5 horas, para proporcionar el compuesto del título como un sólido bronceado.

5 LC-MS: Rt 0.58 minutos; MS m/z 333/335 [M+H]⁺; (Método 2minBajopH).

¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.5-7.31 (4H, m), 6.50 (1H, s), 3.97 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.99 (2H, t), 1.29 (2H, br s).

Intermediario Ba

6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-5-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



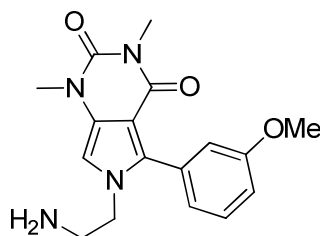
10

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario B, mediante el reemplazo del 1-bromo-3-cloro-benceno con 1-bromo-3-(trifluoro-metil)-benceno;

LC-MS: Rt 0.62 minutos; MS m/z 367.5 [M+H]⁺; Método 2minBajopH.

Intermediario Bb

15 6-(2-amino-etil)-5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

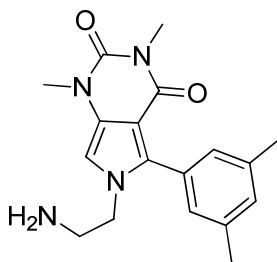


El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario B, mediante el reemplazo del 1-bromo-3-cloro-benceno con 3-bromo-anisol;

LC-MS: Rt 0.63 minutos; MS m/z [M+H]⁺; Método 2minBajopH.

20 Intermediario Bc

6-(2-amino-etil)-5-(3,5-dimetil-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



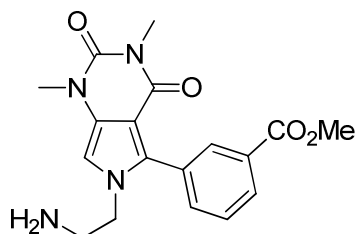
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario B, mediante el reemplazo del 1-

bromo-3-cloro-benceno con 1-bromo-3,5-dimetil-benceno;

LC-MS: Rt 0.69 minutos; MS m/z 327.5 [M+H]⁺; Método 2minBajopH.

Intermediario Bd

3-(6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoato de metilo



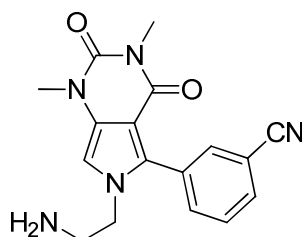
5

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario B, mediante el reemplazo del 1-bromo-3-cloro-benceno con 3-bromo-benzoato de metilo;

LC-MS: Rt 0.98 minutos; MS m/z 457 [M+H]⁺; Método 2minBajopH.

Intermediario Be

10 3-(6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocnitrilo

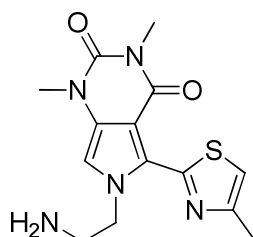


El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario B, mediante el reemplazo del 1-bromo-3-cloro-benceno con 3-bromo-benzocnitrilo.

LC-MS Rt 0.52 minutos [M+H]⁺ 324.4 (Método 2minBajopH).

15 Intermediario Bf

6-(2-amino-etil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

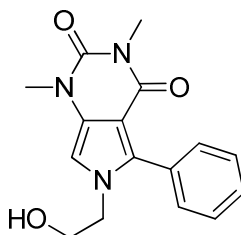


El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario B, mediante el reemplazo del 1-bromo-3-cloro-benceno con 2-yodo-4-metil-tiazol (Intermediario F).

20 LC-MS Rt 0.64mins [M+H]⁺ 320.4 (Método 2minHighpHv01).

Intermediario C

6-(2-hidroxi-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



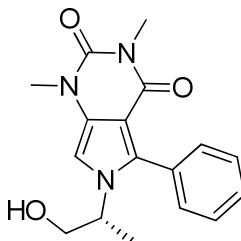
5 La 5-benzoil-6-(bromo-metil)-1,3-dimetil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Intermediario A, paso 3) (400 miligramos de 1.19 milimoles) en EtOH (4 mililitros) se trató con trietil-amina (0.16 mililitros, 1.19 milimoles), y etanolamina (72.5 miligramos, 1.19 milimoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora bajo irradiación con microondas. Se agregó una porción adicional de etanolamina (96 microlitros), y se continuó el calentamiento durante 20 minutos adicionales. La reacción se vertió en dicloro-metano (DCM) (75 mililitros), y agua (75 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (50 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mililitros, 2 veces), entonces se pasaron a través de una frita hidrofóbica. El solvente se removió bajo presión reducida, proporcionando un sólido amarillo pálido. El sólido se trituró en EtOH caliente y se dejó enfriar. El producto del título se recolectó mediante filtración a presión reducida como un polvo blanco.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.45 (5H, m), 6.54 (1H, s), 4.07 (2H, t), 3.87 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 1.69 (1H, br s), 1.56 (1H, br s);

15 LC-MS Rt = 0.83 min[M+H]⁺ 300 (Método 2minLC_v003).

Intermediario D

6-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-1,3-dimetil-5-fenil-1,6-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4-diona



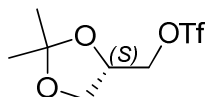
20 La 5-benzoil-6-(bromo-metil)-1,3-dimetil-1H-pirimidina-2,4-diona (Intermediario A, paso 3) (200 miligramos 0.59 milimoles), trietil-amina (82 microlitros, 0.59 milimoles), y (R)-2-amino-propan-1-ol (45 miligramos, 0.59 milimoles) (comercial) se combinaron en EtOH (2 mililitros). La mezcla se calentó a 100°C bajo irradiación con microondas durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo sólido se disolvió en dicloro-metano (DCM) y agua, y se extrajo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se pasaron a través de una frita hidrofóbica y se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo.

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46-7.44 (5H, m); 6.54 (1H, s); 4.06-4.00 (1H, m); 3.96-3.82 (2H, m); 3.41 (3H, s); 3.35 (3H, s); 1.11 (3H, d).

LCMS Rt = 0.82 minutos [M+H]⁺ 314 (Método 2minBajopH).

Intermediario Ea:

30 Trifluoro-metan-sulfonato de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo

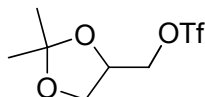


Se agregó anhídrido trifluoro-metan-sulfónico (1.398 mililitros, 8.32 milimoles) por goteo a una solución de R-

- 5 Solketal comercialmente disponible (1 gramo, 7.57 milimoles), y 2.6-lutidina (1.139 mililitros, 9.84 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (25.2 mililitros) a 0°C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla entonces se evaporó al vacío, y el residuo se dividió entre agua (10 mililitros) y dicloro-metano (DCM) (20 mililitros). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (10 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, para proporcionar el compuesto del título como un material crudo que se utilizó sin mayor purificación.

Intermediario Eb:

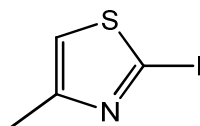
Trifluoro-metan-sulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metilo



- 10 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al Intermediario Ea a partir del Solketal racémico comercialmente disponible.

Intermediario F:

2-yodo-4-metil-tiazol



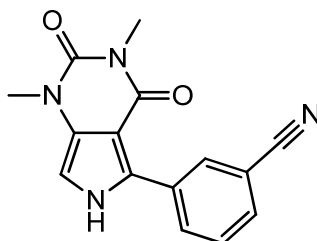
- 15 La solución de metil-litio (1.6 M in Et₂O, 189 mililitros, 303 milimoles) se agregó por goteo a 4-metil-tiazol (22.94 mililitros, 252 milimoles) en dietil-éter (505 mililitros) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C, entonces se agregó yodo (83 gramos, 328 milimoles), y la suspensión lentamente se calentó hasta 0°C, y se agitó durante 45 minutos, la reacción se apagó mediante la adición de agua (150 mililitros), se diluyó con dietil-éter (100 mililitros), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con dietil-éter (200 mililitros, 2 veces),
 20 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (150 mililitros), Na₂CO₃ 2M (acuoso) (100 mililitros), agua (100 mililitros), y salmuera (100 mililitros), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 5 % TBME/isohexano, proporcionó el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (1H, s), 2.48 (3H, s).

- 25 LC-MS Rt 1.00 minutos [M+H]⁺ 2.26 (Método 2minBajopHv03).

Intermediario Ga:

3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzocitrilo



Paso 1: 1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrol-3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

- 30 Se agregó hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 335 miligramos, 8.4 milimoles), a una suspensión parcialmente enfriada con hielo de 1,3-dimetil-1H-pirrol-3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (Intermediario B paso 1) (1.00 gramos, 5.6 milimoles), SEM-Cl (1.485 mililitros, 8.4 milimoles), y cloruro de bencil-trietil-amonio (76 miligramos, 0.34 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó cuidadosamente

con una solución saturada de cloruro de amonio (80 mililitros, agregado por goteo), entonces se extrajo con acetato de etilo (40 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 mililitros, 1 vez), salmuera (40 mililitros, 1 vez), entonces se secó con sulfato de magnesio y el solvente se removió al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano, y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título.

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

LC-MS Rt 1.15 minutos; MS m/z 310.4 [M+H]⁺; (Método 2minBajopHv01).

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

10 Se agregó butil-litio (1.26M, 28.4 mililitros, 35.8 milimoles) por goteo a una solución de di-isopropil-amina (3.63 gramos, 35.8 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros) a -78°C, manteniendo la temperatura interna debajo de -40°C. Una vez que la adición estuvo completa, el contenido del matraz se dejó calentar hasta -5°C, entonces se volvió a enfriar hasta -78°C. La mezcla resultante se canuló durante un período de aproximadamente 30 minutos a una suspensión de 1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (paso 1) (6.93 gramos, 22.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (75 mililitros) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, entonces se agregó borato de tri-isopropilo (8.3 mililitros, 35.8 milimoles) por goteo. La solución se agitó a -78°C durante 1.5 horas, entonces se apagó cuidadosamente agregando cloruro de amonio saturado (200 mililitros). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se removió al vacío. El material crudo se trituró con éter/hexano, y se secó al vacío a 50°C. El sólido se recombinó con el licor madre, el cual se redujo al vacío. El material semi-sólido resultante se trituró con iso-hexano, y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Rt 1.19 minutos; MS m/z 354.4 [M+H]⁺; (Método 2minBajopHv01).

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

Una mezcla de ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il-borónico (paso 2) (2.0 gramos, 5.7 milimoles), 3-bromo-benzonitrilo (937 miligramos, 5.2 milimoles), Pd-118 (168 miligramos, 0.26 milimoles), y carbonato de potasio (1.42 gramos, 10.3 milimoles) en acetato de terbutilo (40 mililitros) se calentó a 80°C, entonces se agregó agua (2.23 mililitros, 124.0 milimoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 90 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mililitros), las capas se separaron tanto como sea posible, y la fase acuosa (y la porción orgánica residual) se extrajo con dicloro-metano (DCM) (100 mililitros, 1 vez, 50 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mililitros, 1 vez), se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se removió al vacío. El residuo resultante se volvió a cristalizar a partir de metanol (MeOH), y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título;

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

LC-MS: Rt 1.34 minutos; MS m/z 411.4 [M+H]⁺; (Método 2minBajopHv01).

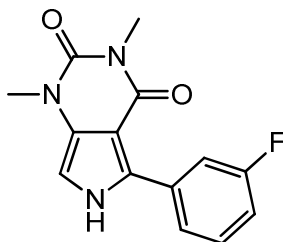
Paso 4: 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo

40 Se agregó una solución de TBAF (20.3 mililitros, 20.3 milimoles) a una suspensión de 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (paso 3) (832 miligramos, 2.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), dando una solución que se agitó a 60°C durante 1 hora. La mayor parte del solvente orgánico se removió a partir de la mezcla de reacción, se agregó agua (100 mililitros), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La suspensión acuosa se extrajo con cloroformo (100 mililitros, 4 veces). Una gran cantidad de la mezcla se quedó como una emulsión. Se agregó salmuera saturada (100 mililitros), para romper la emulsión, y la fase acuosa se extrajo con más cloroformo (100 mililitros, 4 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se removió al vacío, para proporcionar un aceite rojo. El aceite rojo crudo se trituró con metanol (MeOH) para dar un sólido color rosado, el cual se secó al vacío a 50°C. El sólido se trituró con metanol (MeOH) nuevamente y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: Rt 0.91 minutos; MS m/z 281.4 [M+H]⁺; (Método 2minBajopHv01).

Intermediario Gb:

5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



Paso 1: 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

5 Una mezcla de ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il-borónico (Intermediario Ga Paso 2) (7.31g, 20.7 milimoles), 1-bromo-3-fluoro-benceno (2.10 mililitros, 18.8 milimoles), Pd-118 (245 miligramos, 0.38 milimoles), e hidróxido de bario (6.44 gramos, 37.6 milimoles) en acetato de terbutilo (64 mililitros) se calentó a 80°C. Se agregó agua (4.06 mililitros, 226.0 milimoles), y la mezcla se agitó vigorosamente a 80°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1M (acuoso) (100 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (DCM) (100 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 mililitros, 1 vez), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, multiplete), 7.34 (1H, d), 7.29 (1H, multiplete), 7.18 (1H, t), 6.59 (1H, s), 5.20 (2H, s), 3.49-3.43 (5H, multiplete), 3.38 (3H, s), 0.88 (2H, t), 0.00 (9H, s).

15 LC-MS Rt 1.38 minutos [M+H]⁺ 404.2 (Método 2minBajopHv02).

Paso 2: 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

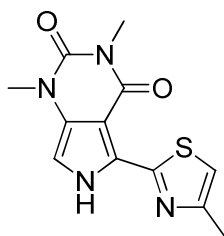
20 Se agregó una solución de fluoruro de tetra-*n*-butil-amonio (1.0M, 24.8 mililitros, 24.8 milimoles), a una suspensión de 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (1.00 gramos, 2.48 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (7 mililitros), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mililitros). La mezcla se lavó con agua (25 mililitros, 3 veces), y salmuera (25 mililitros, 1 vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.28 (1H, br s), 7.94 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.18 (1H, t), 6.94 (1H, s), 3.33 (3H, s)*, 3.24 (3H, s).

LC-MS Rt 0.96 minutos [M+H]⁺ 274.5 (Método 2minBajopHv01).

Intermediario Gc:

1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

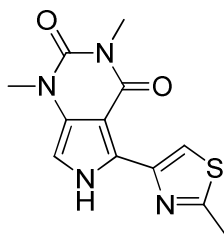


30 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (Intermediario Ga), mediante el reemplazo del 3-bromo-benzonitrilo (paso 3) con 2-yodo-4-metil-tiazol (Intermediario F).

LC-MS Rt 0.95 minutos [M+H]⁺ 277.4 (Método 2minBajopHv03).

Intermediario Gd:

1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

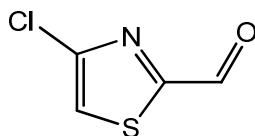


5 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (Intermediario Ga), mediante el reemplazo del 3-bromo-benzonitrilo (paso 3) con 4-bromo-2-metil-tiazol.

LC-MS Rt 0.95 minutos [M+H]⁺ 277.4 (Método 2minBajopHv03).

Intermediario H:

4-cloro-tiazol-2-carbaldehído



10 Paso 1: 2,5-dibromo-4-cloro-tiazol

15 El 2,4-dicloro-tiazol (10 gramos, 64.9 milimoles) se disolvió en ácido acético (50.0 mililitros), y se calentó a 60°C. Se agregó bromo (15.05 mililitros, 292 milimoles) por goteo, y la mezcla de reacción entonces se agitó a 90°C durante 5.5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se hizo básica mediante la adición lenta de carbonato de sodio sólido, entonces se diluyó con agua (100 mililitros), y se extrajo con Et₂O (150 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato de sodio saturado acuoso (50 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

LC-MS Rt 1.43 minutos [M+H]⁺ 275.9/277.9/279.9/281.9 (Método 2minBajopHv03).

Paso 2: 2-bromo-4-cloro-tiazol

20 Se agregó nBuLi (2.5M en hexanos, 7.21 mililitros, 18.03 milimoles) por goteo durante 20 minutos al 2,5-dibromo-4-cloro-tiazol (paso 1) (5 gramos, 18.03 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) a -90°C, y la mezcla se agitó a -90°C durante 30 minutos. Se agregó agua (0.341 mililitros, 18.93 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), y la mezcla se agitó mientras que se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con HCl 0.1M (acuoso) (100 mililitros), y se extrajo con Et₂O (150 mililitros). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (acuoso) saturado (100 mililitros), y agua (100 mililitros), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío, para proporcionar el producto como un aceite amarillo pálido, el cual se cristalizó lentamente como agujas de color amarillo pálido.

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (1H, s).

LC-MS: Rt 1.12mins [M+H]⁺ 199.9 (Método 2minBajopHv03).

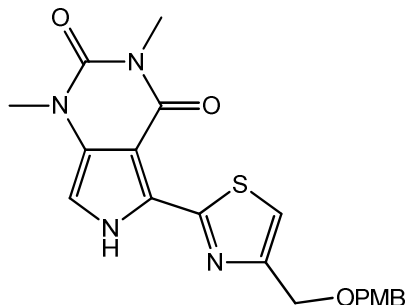
30 Paso 3: 4-cloro-tiazol-2-carbaldehído

35 Se agregó n-butil-litio (1.732 mililitros, 2.77 milimoles) por goteo durante 20 minutos a una solución de 2-bromo-4-clorotiazol (paso 2) (500 miligramos, 2.52 milimoles) en dietil-éter (25.200 mililitros) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 20 minutos y se trató con N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.215 mililitros, 2.77 milimoles), y la mezcla se calentó hasta -35°C durante 40 minutos, la reacción se apagó con HCl 6M y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dietil-éter (20 mililitros). El pH de la capa acuosa se ajustó a un pH de 10 mediante la adición de carbonato de potasio sólido a 5°C, y se extrajo con dietil-éter (35 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con hexano, proporcionó el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

Intermediario I:

5-(4-(((4-metoxi-bencil)-oxi)-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona



5 Paso 1: 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo (Intermediario Ga, Paso 3) a partir del ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il-borónico (Intermediario Ga, Paso 2), y 2-bromo-tiazol-4-carboxilato etilo comercialmente disponible.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (1H, s), 7.33 (1H, s), 5.94 (2H, s), 4.33 (2H, q), 3.44 (2H, t), 3.34 (3H, s), 3.24 (3H, s), 1.32 (3H, t), 0.75 (2H, t), -0.15 (9H, s).

LC-MS Rt 1.55 minutos $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.3 (Método 2minBajopHv03).

15 Paso 2: 5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Se agregó borohidruro de sodio (0.856 gramos, 22.62 milimoles) a una solución de 2-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-tiazol-4-carboxilato de etilo (paso 1) (5.254 gramos, 11.31 milimoles), y cloruro de litio (0.959 gramos, 22.62 milimoles) en etanol (145 mililitros) y tetrahidrofurano (THF) (290 mililitros) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron porciones adicionales de cloruro de litio (0.959 gramos, 22.62 milimoles), y borohidruro de sodio (0.856 gramos, 22.62 milimoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas adicionales. La reacción se apagó con NaHCO_3 (acuoso) saturado (250 mililitros), se diluyó con agua (100 mililitros), y se extrajo con cloroformo (350 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 mililitros), y salmuera (200 mililitros, 2 veces), se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (1H, s), 7.23 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.38 (1H, t), 4.63 (2H, dd), 3.37 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.22 (3H, s), 0.73 (2H, m), -0.12 (9H, s).

LC-MS Rt 1.28 minutos $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.2 (Método 2minBajopHv03).

30 Paso 3: Mezcla de 5-(4-(((4-metoxi-bencil)-oxi)-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona y 5-(4-(((4-metoxi-bencil)-oxi)-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Se agregó hidruro de sodio (al 60 % en peso, 0.637 gramos, 15.93 milimoles) en porciones a una solución de 5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (paso 2) (4.43 gramos, 7.97 milimoles) en NMP (44 mililitros) a 0°C , y se agitó durante 1 hora. Se agregó cloruro de para-metoxi-bencilo (1.404 mililitros, 10.36 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregaron porciones adicionales de cloruro de para-metoxi-bencilo (220 microlitros), e hidruro de sodio (al 60 % en peso, 64 miligramos), y la mezcla se agitó durante 16 horas adicionales. La reacción se apagó a 0°C con NaHCO_3 (acuoso) saturado (50 mililitros), se diluyó con agua (200 mililitros), y EtOAc (100 mililitros), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mililitros, 2 veces), y salmuera (100 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 40 al 60 % de EtOAc/hexano, proporcionó la mezcla de los compuestos del título, la cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

40 Paso 5: 5-(4-(((4-metoxi-bencil)-oxi)-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

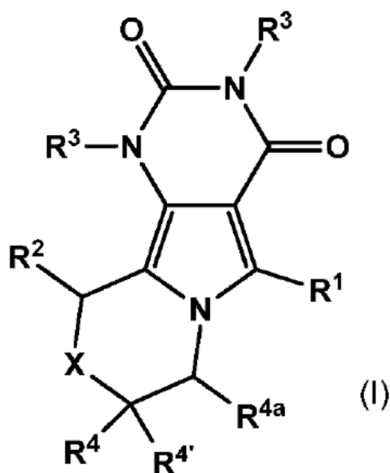
5 Se agregó una solución de fluoruro de tetra-n-butil-amonio (1.0 M en tetrahidrofurano (THF), 48.3 mililitros, 48.3 milimoles) a una solución de 5-(4-(((4-metoxi-bencil)-oxi)-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-6-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrol-3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona y 5-(4-(((4-metoxi-bencil)-oxi)-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirrol-3,4-d]-pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (paso 4) (5.24 gramos) en tetrahidrofurano (THF) (13.91 mililitros) a 60°C. Después de agitar a 60°C durante 6 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se evaporó al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y agua (150 mililitros), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (200 mililitros, 3 veces), y ambas fases se dejaron reposar durante 60 horas. Ambas fases se filtraron y los sólidos se secaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.12-7.05 (3H, m), 4.77 (2H, s), 4.68 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.40 (3H, s).

LC-MS Rt 1.24 minutos [M+H]⁺ 413.5 (Método 2minBajopHv03).

REIVINDICACIONES

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



5 en donde R¹ representa fenilo, cicloalquenilo (de 4 a 7 átomos de carbono) o Het¹, cuyo grupo R¹ puede estar insustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono por sustituyentes R^a, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1};

10 cada R^a independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, hidroxil-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, R⁶OC(O)-, o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

R^{a1} representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), hidroxil-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

15 R² representa alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono), cicloalquenilo (de 4 a 7 átomos de carbono), fenilo, furanilo, tiazolilo, tienilo o pirazolilo, cuyo R² puede estar insustituido o sustituido sobre uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); cada R^b independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, (R⁶)₂NC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

X representa O, NH o NMe; o

25 X representa -CH₂-O-, en donde el átomo de oxígeno (O) se une al átomo de -C(R⁴)(R⁴) del anillo; cada R³ independientemente representa metilo o etilo;

30 R⁴ representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), hidroxil-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, fenilo, Het¹alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, Het²alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)S(O)₂NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, o R⁷C(O)NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-;

R⁴ representa H o metilo;

35 R^{4a} representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, di-[alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)]-amino-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, Het¹alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, Het²alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, o R⁶OC(O)-;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R⁷ representa alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 2 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 2 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono) o fenilo;

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

5 Het² representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que comprende: a) 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; o b) -C(O)- y 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N y O.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa O.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en donde R¹ representa fenilo, ciclohexenilo, tiazolilo, pirazolilo, tienilo, pirimidin-2-ilo o piridin-2-ilo, y en donde R¹ puede estar insustituido o sustituido sobre uno o dos átomos de carbono por sustituyentes R^a, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con un sustituyente R^{a1}.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada R^a independientemente representa alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), ciano, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), R⁶OC(O)-, o R⁶OC(O)alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-.

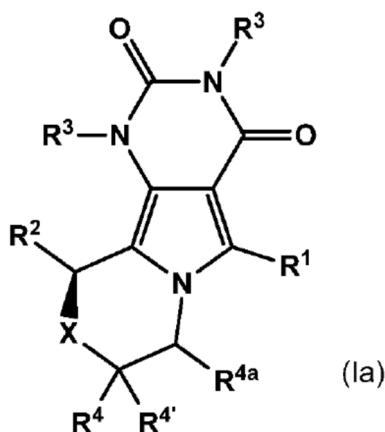
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R² representa fenilo, furanilo, tiazolilo, tienilo o pirazolilo, cuyo R² puede estar insustituido o sustituido sobre uno a tres átomos de carbono con sustituyentes R^b, y puede estar además sustituido sobre un átomo de nitrógeno con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada R^b independientemente representa alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), halógeno, halo-alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono), o ciano.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada R³ representa metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁴ representa hidrógeno, metilo, fenilo o HOCH₂-.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es de la fórmula (Ia):



10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se selecciona a partir de la lista que consiste en:

1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

- 10-(4-bromo-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-5-fenil-10-(tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiofen-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-5-fenil-10-(4-(trifluoro-metil)-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10 10-(5-etil-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5-(4-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 15 1,3-dimetil-10-(5-metil-tiofen-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-5,10-difenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 20 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(m-tolil)-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(ciclohex-3-en-1-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 25 10-(4-bromo-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-5-fenil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-10-il)-benzoniitrilo;
- 10-(furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 30 1,3-dimetil-10-(2-metil-tiazol-4-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(4-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 35 10-(4-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoniitrilo;
- 3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoniitrilo;
- 40 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 45 10-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(5-etil-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahydro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;

- 1,3-dimetil-5-fenil-10-(4-(trifluoro-metil)-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5 10-ciclohexil-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10-(furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-5,10-difenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 10 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoniitrilo;
- 3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoniitrilo;
- 15 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 20 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-metoxi-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 5-(3,5-dimetil-fenil)-1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 25 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3,5-dimetil-fenil)-1,3-dimetil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoato de metilo;
- 3-(1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-benzoato de metilo;
- 30 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(5-metil-furan-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 35 10-(5-bromo-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(3-cloro-fenil)-1,3-dimetil-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 40 1,3-dimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona
- 1,3,7-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 45 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 3-(10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzoniitrilo;

- 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-5-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 5 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10 5-(3-cloro-fenil)-10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 3-(10-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,7,8,10-hexahidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazin-5-il)-benzotriilo;
- 15 10-(4-cloro-tiazol-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-cloro-furan-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,9,10-tetrahidro-pirazino-[1',2':1,2]-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;
- 20 1,3,8-trimetil-10-(4-metil-tiazol-2-il)-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3,8-trimetil-5-(m-tolil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-(metoxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 25 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5,8-difenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-cloro-fenil)-8-((dimetil-amino)-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 30 10-(5-cloro-furan-2-il)-1,3,8,8-tetrametil-5-fenil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- 11-(4-cloro-tiazol-2-il)-1,3-dimetil-5-fenil-7,8,10,11-tetrahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepina-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-(11-(4-cloro-tiazol-2-il)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4,7,8,10,11-octahidro-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[1,2-d][1,4]-oxazepin-5-il)-benzotriilo;
- 35 8-((1H-imidazol-1-il)-metil)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- (5-cloro-furan-2-il)-1,3-dimetil-5-(4-metil-tiazol-2-il)-8-((2-oxo-pirrolidin-1-il)-metil)-7,8-dihidro-1H-pirimido-[4',5':3,4]-pirrolo-[2,1-c][1,4]-oxazina-2,4(3H,10H)-diona;
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (8R,10R)-10-(5-cloro-furan-2-il)-5-(3-fluoro-fenil)-8-(hidroxi-metil)-1,3-dimetil-7,8-dihidro-1H-pirimido[4',5':3,4]pirrolo [2,1-c][1,4]oxazina-2,4(3H,10H)-diona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 45 13. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más co-agentes terapéuticamente activos.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de enfermedad renal poliquística y diarrea.

5