



No. 10-066579-00010-0000

Fecha: 2013-05-30 16:30:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 283



No. 13-133002-00000-0000

Fecha: 2013-05-30 16:30:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

Delegatura de Propiedad Intelectual

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **DIVISION EXP.** 10-066.579

22. TITULO **4-(4-CIANO-2-TIOARIL)DIHIDROPIRIMIDINONAS Y SU USO**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

DOMICILIO **BERLIN, ALEMANIA**

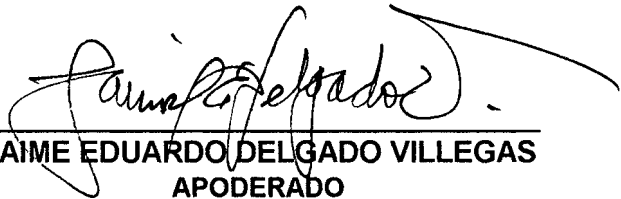
APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-066579- -00010-0000 Fecha: 2013-05-30 16:30:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 851 DIVISIONAL Folios: 283	
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5  No. 13-133002- -00000-0000 Fecha: 2013-05-30 16:30:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 283	
DIRECCIÓN DE NUEVAS CR SOLICITUD FASE NACION DIVISION EXP. 10 –			
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2008/010411	Fecha 09/12/2008
Publicación Internacional No.		WO2009/080199 A1	Fecha 02/07/2009
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
4-(4-CIANO-2-TIOARIL)DIHIDROPIRIMIDINONAS Y SU USO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT			[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Müllerstrasse 178 13353			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BERLIN			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O	
		ALEMANIA	
PAÍS DE RESIDENCIA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
ALEMANIA			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
VON NUSSBAUM,		Franz	DE
KARTHAUS,		Dagmar	DE
ANLAUF,		Sonja	DE
DELBECK,		Martina	DE
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
ALEMANIA		Düsseldorf	Friedenstr. 75 40219
ALEMANIA		Solingen	Hans-Kessler-Strasse 19 42697
ALEMANIA		Wuppertal	Funckstr. 63 42115
ALEMANIA		Heiligenhaus	Müllerweg 10 42579
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202		2444096	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BOGOTA D.C.		mde@mdelaw.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
ALEMANIA		DE	10 2007 061 766.8 20/12/2007
ALEMANIA		DE	10 2008 022 521.5 07/05/2008
ALEMANIA		DE	10 2008 052 013.6 17/10/2008

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☐ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. LI,		Volkhart Min-Jian	DE	
7. MEIBOM,		Daniel	DE	
8. LUSTIG,		Klemens	DE	
9. SCHAMBERGER,		Jens	DE	
10.				
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. Im Wiesengrund 40 42553		Velbert		ALEMANIA
7. Dönhoffstr. 80 51373		Leverkusen		ALEMANIA
8. Falkenberg 159 42113		Wuppertal		ALEMANIA
9. Claudiusweg 3 42115		Wuppertal		ALEMANIA
10.				
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
 JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 267		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 7		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

AD 26225
Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial



1032
N 1 DP
Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Miembros ACPI - ASIP - AIPPI

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company with headquarters in which was initially incorporated at Japan, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotype, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.
For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.
The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

=====

ID Card No.===== issued in =====

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading José Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signatory) of Bayer Schering Pharma AG and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Germany.

All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.

Granted and signed, at ===== on
===== 200 =====

Notary Public. =====

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Schering Pharma AG** domiciliada en Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania, y constituida inicialmente en Estados Unidos, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

3371530Y
DNI

Madrid
expedido en

Certificación Notarial:

El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice José Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante autorizado) de Bayer Schering Pharma AG, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en Madrid el 18 de julio de 2008

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.

LE. - //

...//GITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de
Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de José Antonio
Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento , con el
número 1.632 de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento
Notarial. En Madrid a veintiuno de julio de dos mil ocho. DOY FE.=.

Santiago Rubio Liniers

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por *D. Santiago Rubio Liniers*
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
Se halla sellado/timbado con el de su Notaría
4. CERTIFICADO
5. En Madrid
6. El *29 JUL. 2008*
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
8. Con el número *55758*
9. Sello/timbre:
10. Firma:

[Signature]

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 31 March 2009 (31.03.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC071108-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/010411	International filing date (day/month/year) 09 December 2008 (09.12.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 December 2007 (20.12.2007)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
20 December 2007 (20.12.2007)	10 2007 061 766.8	DE	26 January 2009 (26.01.2009)
07 May 2008 (07.05.2008)	10 2008 022 521.5	DE	23 March 2009 (23.03.2009)
17 October 2008 (17.10.2008)	10 2008 052 013.6	DE	23 March 2009 (23.03.2009)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Yolaine Cussac e-mail PT05.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 82 70	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2008/010411

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 March 2009 (30.03.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC071108-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/010411	International filing date (day/month/year) 09 December 2008 (09.12.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address BAYER HEALTHCARE AG 51368 Leverkusen Germany		State of Nationality DE	State of Residence DE
		Telephone No. 0214 30 71166	
		Facsimile No. 0214 30 53482	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany		State of Nationality DE	State of Residence DE
		Telephone No. +49 30 468 11532	
		Facsimile No. +49 30 468 12058	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office		☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority		☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search		☐ the elected Offices concerned	
		☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Lombardi Tamira
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 18 May 2010 (18.05.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BHC071108-WO	
International application No. PCT/EP2008/010411	International filing date (day/month/year) 09 December 2008 (09.12.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address NUSSBAUM, Franz Friedenstr. 75 40219 Düsseldorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address VON NUSSBAUM, Franz Friedenstr. 75 40219 Düsseldorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Aumaitre Chantal
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2008/010411

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q 18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 18 May 2010 (18.05.2010)	
Applicant's or agent's file reference BHC071108-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/010411	International filing date (day/month/year) 09 December 2008 (09.12.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address KLEIN, Martina Wilhelmstraße 59 42553 Velbert Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☒ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address DELBECK, Martina Müllerweg 10 42579 Heiligenhaus Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Aumaitre Chantal
Facsimile No. +41 22 338 89 75	e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05

4-(4-Ciano-2-tioaril)dihidropirimidinonas y su uso

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-(4-ciano-2-tioaril)dihidropirimidin-2-ona, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades pulmonares y del sistema cardiocirculatorio.

La elastasa leucocitaria humana (HLE, EC 3.4.21.37), también llamada elastasa neutrófila humana (HNE, hNE), pertenece a la familia de las serinproteasas. La enzima proteolítica se encuentra en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares (en inglés "polymorphonuclear leukocytes", leucocitos PMN). La elastasa intracelular realiza una función importante en la defensa de patógenos descomponiendo las partículas extrañas captadas mediante fagocitosis. Las células neutrófilas activadas liberan la HNE de los gránulos al espacio extracelular (HNE extracelular), permaneciendo una parte de la HNE liberada en el lado exterior de la membrana celular neutrófila (HNE situada en membrana). La enzima de alta actividad es capaz de descomponer múltiples proteínas de tejido conectivo, por ejemplo, las proteínas elastina, colágeno y fibronectina. La elastina aparece a altas concentraciones en todos los tipos de tejido que muestran una alta elasticidad, por ejemplo, en pulmones y arterias. En una pluralidad de procesos patológicos (por ejemplo, heridas de tejidos), la HNE desempeña un papel en la descomposición y remodelación del tejido (en inglés, "tissue remodeling"). Además, la HNE es un modulador importante en procesos inflamatorios. La HNE induce, por ejemplo, una expresión génica elevada de interleucina 8 (IL-8).

Se supone por tanto que la HNE desempeña un papel importante en muchas enfermedades, heridas y alteraciones patológicas cuya generación y/o progresión está relacionada con un evento inflamatorio y/o una remodelación proliferativa e hipertrófica de

tejido y vasos. Estas pueden ser particularmente enfermedades y/o lesiones pulmonares o del sistema cardiocirculatorio o puede tratarse a este respecto de sepsis, enfermedades cancerosas u otras enfermedades inflamatorias.

Las enfermedades y lesiones pulmonares a citar en este contexto son particularmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, en inglés "chronic obstructive pulmonary disease", COPD), el síndrome disneico agudo (SDA, en inglés, "acute respiratory distress", ARDS), la fibrosis quística (FQ, en inglés "cystic fibrosis", CF; también llamada mucoviscidosis), el enfisema pulmonar (en inglés "lung emphysema") y la lesión pulmonar aguda (LPA, en inglés "acute lung injury", ALI). Las enfermedades y lesiones del sistema cardiocirculatorio en las que está implicada la HNE son, por ejemplo, alteraciones de tejido en una insuficiencia cardiaca y lesiones por reperfusión después de un infarto de miocardio (IMA, en inglés "acute myocardial infarct", AMI), choque cardíogeno, síndrome coronario agudo (SCA, en inglés "acute coronary syndrome", ACS), así como aneurismas. Las enfermedades relacionadas con una sepsis son, por ejemplo, reacción inflamatoria sistémica (SRIS, en inglés "systemic inflammatory response Syndrome", SIRS), sepsis grave, choque séptico e insuficiencia multiorgánica (IMO, en inglés "multi-organ failure", MOI; multi-organ dysfunction, MODS), así como la coagulación intravascular (CID, en inglés "disseminated intravascular coagulation", DIC). Son ejemplos de descomposición y remodelación de tejido en procesos cancerosos la migración de células cancerosas a tejidos sanos (formación de metástasis) y la neogénesis de vasos sanguíneos de suministro (neoangiogénesis). Son otras enfermedades inflamatorias en las que la HNE desempeña un papel las enfermedades reumatoides, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EII, en inglés "inflammatory bowel disease", IBD); enfermedad de Crohn (EC, en inglés "Crohn 's disease", CD); colitis ulcerosa (CU, en inglés "ulcerative colitis", UC) y arteriosclerosis.

En general, se supone que los procesos patológicos mediados por elastasa se basan en

un equilibrio desplazado entre la elastasa libre y la proteína inhibidora de elastasa endógena (principalmente la alfa-1-antitripsina, AAT) ["Neutrophils and protease/antiprotease imbalance", Stockley, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160, 49-52 (1999)]. La AAT se presenta en plasma en un gran exceso y neutraliza así muy rápidamente la HNE libre. En distintos procesos patológicos, se eleva la concentración de elastasa libre, de modo que el equilibrio entre proteasa e inhibidor de proteasa se desplaza localmente a favor de la proteasa. Además, la elastasa situada en membrana de las células PMN activadas está protegida en gran medida de la inhibición por AAT. Lo mismo es válido para la elastasa libre, que se encuentra en un microcompartimento difícilmente accesible entre las células neutrófilas y las células de tejido adyacentes (por ejemplo, células endoteliales). Adicionalmente, reinan condiciones fuertemente oxidantes en el entorno de los leucocitos activados (en inglés "oxidative burst"), con lo que la AAT se oxida y se pierden varios órdenes de magnitud del efecto inhibidor.

Los nuevos principios activos inhibidores de elastasa (inhibidores administrados exógenamente de HNE) deberían por lo tanto presentar un bajo peso molecular para ser capaces de alcanzar e inhibir también la HNE situada en membrana y la HNE encontrada en microcompartimento protegido (véase anteriormente). Para ello, es necesario también una buena estabilidad de las sustancias *in vivo* (bajo aclaramiento *in vivo*). Además, estos compuestos deberían ser estables en condiciones oxidantes para no perder potencia inhibidora en eventos patológicos.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad pulmonar progresiva que sin tratamiento conduce a la muerte de media al cabo de 2,8 años después del diagnóstico. Un estrechamiento creciente de flujo pulmonar conduce a una sobrecarga del hemicardio derecho, que puede llegar hasta insuficiencia del hemicardio derecho. Según la definición, se presenta hipertensión pulmonar crónica a una presión media de la arteria pulmonar (PMAP) $> 3,33$ kPa en reposo o > 4 kPa bajo carga (valor normal $< 2,67$ kPa). La fisiopatología de la hipertensión

arterial pulmonar se caracteriza por vasoconstricción y remodelación de los vasos pulmonares. En HAP crónica, se llega a una neomuscularización de vasos pulmonares primarios no muscularizados y la musculatura vascular de los vasos ya muscularizados aumenta de volumen. Mediante esta obstrucción creciente del flujo pulmonar, se llega a una carga
5 progresiva del hemicardio derecho, que conduce a un rendimiento de eyección reducido del hemicardio derecho y por último termina en insuficiencia del hemicardio derecho (M. Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 13S-24S). Con una prevalencia de 1-2 casos por millón, se trata en la HAP de una enfermedad excepcionalmente rara. La edad media de los pacientes se ha estimado en 36 años, sólo un 10% de los pacientes tenía más de 60 años. Afecta
10 claramente a más mujeres que hombres (G.E. D'Alonzo *et al.*, Ann. Intern. Med. 1991, 115, 343-349).

A pesar de todos los avances en la terapia de la hipertensión arterial pulmonar, no hay hasta ahora ninguna perspectiva de curación de esta grave enfermedad. Las terapias estándar encontradas en el mercado (por ejemplo, análogos de prostaciclina, antagonistas de receptor
15 de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa) son capaces de mejorar la calidad de vida, la resistencia corporal y el pronóstico de los pacientes. A este respecto, se trata de principios de terapia hemodinámica primaria que influyen en el tono vascular, pero no tienen influencia directa sobre los procesos de remodelación patógenos. Además, la aplicabilidad de estos medicamentos está limitada en parte por los efectos secundarios graves y/o las formas de
20 administración costosas. El intervalo durante el que la situación clínica de los pacientes puede mejorar o estabilizarse con una monoterapia específica es limitado (por ejemplo, debido al desarrollo de tolerancia). Se realiza finalmente una intensificación de la terapia y por tanto una terapia de combinación en la que deben tomarse varios medicamentos simultáneamente.

Las nuevas terapias de combinación son una de las opciones de terapia futura más
25 prometedoras para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En este contexto, es

especialmente interesante la investigación de nuevos mecanismos farmacológicos para el tratamiento de la HAP (Ghofrani *et al.*, Herz 2005, 30, 296-302; E.B. Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs 2006, 11, 609-619; T. Ito *et al.*, Curr. Med. Chem. 2007, 14, 719-733). Sobre todo aquellas opciones de terapia que atacan directamente al evento de remodelación (mecanismos antirremodelación, mecanismos de remodelación inversa), podrían ser la base de un tratamiento más etiológico y por tanto suponer una gran ventaja para los pacientes. Las nuevas terapias deberían ser combinables a este respecto con las conocidas. Para minimizar en dicha terapia de combinación el riesgo de interacciones problemáticas entre los medicamentos, estos nuevos principios activos no deberían inhibir, o sólo en muy baja medida, enzimas metabolizantes de CYP P450.

Hoy en día se supone que la elastasa desempeña un papel básico en la remodelación patológica. En modelos animales y en pacientes con una presión sanguínea arterial pulmonar elevada (hipertensión arterial pulmonar), ha podido comprobarse una fragmentación del tejido conectivo (láminas elásticas internas) [Rabinovitch *et al.*, Lab. Invest. 55, 632-653 (1986)], y en modelos animales de hipertensión arterial pulmonar (modelo de rata y ratón hipóxico, modelo de monocrotalina en rata) ha podido mostrarse una actividad elastasa elevada que estaba acompañada por fragmentación del tejido conectivo [Todorovich-Hunter *et al.*, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 213-223 (1992)]. Se sospecha que la remodelación de tejido a observar en el transcurso del evento patológico de hipertensión arterial pulmonar se induce por una liberación mediada por elastasa de factores de crecimiento situados en tejido conectivo, por ejemplo, del factor de crecimiento de fibroblastos básicos (en inglés "basic fibroblast growth factor", bFGF) [Rabinovitch, Am. J. Physiol. 277, L5-L12 (1999)]. En el modelo de ratón hipóxico de hipertensión arterial pulmonar, ha podido mostrarse un efecto positivo con una proteína inhibidora de elastasa sobreexpresada [Zaidi *et al.*, Circulation 105, 516-521 (2002)]. En el modelo de monocrotalina en rata de hipertensión arterial pulmonar, ha podido mostrarse un

efecto positivo con inhibidores de elastasa sintéticos de bajo peso molecular; a este respecto, se ha documentado también un efecto favorable en la remodelación de tejido [Cowan *et al.*, Nature Med. 6, 698-702 (2000)]. Sin embargo, todos los inhibidores de elastasa de bajo peso molecular conocidos hasta ahora son poco selectivos, químicamente reactivos y/o disponibles sólo limitadamente por vía oral, lo que ha frustrado el desarrollo clínico de un inhibidor de elastasa oral en estas indicaciones.

El término "hipertensión arterial pulmonar" comprende determinadas formas de hipertensión pulmonar como, por ejemplo, se han establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, Venecia 2003; G. Simonneau *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 5S-12S).

La hipertensión arterial pulmonar incluye según esta clasificación la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI, designada anteriormente también como hipertensión pulmonar primaria, HPP), la hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF), la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos así como la hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA), que está asociada a colagenosis, defectos de derivaciones pulmonares sistémicas congénitos, hipertensión portal, infecciones por VIH, la toma de determinadas drogas y medicamentos (por ejemplo, de anorexígenos), enfermedades con una participación venosa/capilar significativa como enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar, u otras enfermedades como enfermedades tiroideas, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas y esplenectomía.

Otras formas de hipertensión pulmonar comprenden, por ejemplo, la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del hemicardio izquierdo, por ejemplo, enfermedades ventriculares o valvulares, hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del tracto respiratorio y/o de los pulmones, por ejemplo, en enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar debida a enfermedades trombóticas y/o embólicas crónicas, por ejemplo, en obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares, así como la hipertensión pulmonar causada por procesos patológicos inflamatorios generales o por causas especiales (por ejemplo, en esquistosomiasis, sarcoidosis y enfermedades tumorales).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar de progresión lenta que se caracteriza por una obstrucción de la corriente respiratoria que está causada por un enfisema pulmonar y/o una bronquitis crónica. El primer síntoma de enfermedad se muestra generalmente a partir de la cuarta a quinta década de vida. En los años siguientes, se agrava frecuentemente la falta de aliento y se manifiestan toses, ligadas a una expectoración abundante y parcialmente purulenta y una estenosis respiratoria hasta disnea. La EPOC es en primer lugar una enfermedad de fumadores: el tabaco es responsable del 90% de todos los casos de EPOC y del 80-90% de las muertes por EPOC. La EPOC es un gran problema médico y representa la sexta causa de muerte más frecuente en todo el mundo. Afecta a aprox. 4-6% de los varones de más de 45 años.

Aunque la obstrucción de la corriente respiratoria puede ser sólo parcial o limitada temporalmente, la EPOC no es curable. En consecuencia, el objetivo del tratamiento es la mejora de la calidad de vida, el alivio de los síntomas, la reducción de los agravamientos agudos y la ralentización del daño progresivo de la función pulmonar. Las farmacoterapias existentes, que apenas han cambiado en los últimos 20 a 30 años, son el uso de broncodilatadores para abrir el tracto respiratorio bloqueado, y en determinadas situaciones corticosteroides para contener la inflamación de los pulmones [PJ. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269-280 (2000)]. La inflamación crónica de los pulmones, causada por el humo del tabaco u otros irritantes, es la fuerza impulsora del desarrollo de la enfermedad. El mecanismo subyacente incluye células inmunitarias que descargan distintas quimiocinas en el transcurso

de la reacción inflamatoria de los pulmones. De este modo, son atraídas células neutrófilas, y en el desarrollo posterior macrófagos alveolares, al tejido conectivo pulmonar y lumen. Las células neutrófilas segregan un cóctel de proteasas que contiene principalmente HNE y proteinasa 3. De este modo, se desplaza localmente el equilibrio de proteasa/antiproteasa a favor de las proteasas, lo que conduce entre otras cosas a una actividad elastasa descontrolada y como consecuencia de ello a una descomposición en exceso de la elastina de los alveólos [J.E. Gadek *et al.*, J. Clin. Invest. 68, 889-898 (1981); Z. Werb *et al.*, J. Invest. Dermatol. 79, 154-159 (1982); A. Janoff, Am. Rev. Respir. Dis. 132, 417-433 (1985); P.J. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269-280 (2000)]. Esta descomposición de tejido causa un colapso de los bronquios. Esto está acompañado por una elasticidad reducida de los pulmones, lo que conduce a una obstrucción de la corriente respiratoria y a una respiración perjudicada. Además, una inflamación frecuente y duradera de los pulmones puede conducir a una remodelación de los bronquios y como consecuencia a la formación de lesiones. Dichas lesiones contribuyen a la aparición de la tos crónica que caracteriza a la bronquitis crónica.

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una proteína endógena pequeña y representa, como se ha mencionado anteriormente, el inhibidor de elastasa endógeno más importante. En pacientes con deficiencia de origen genético de esta proteína (DAAT), se desplaza el equilibrio de proteasa/antiproteasa. El radio de acción y la duración de la acción de la HNE se eleva correspondientemente en pacientes con DAAT en un factor de 2,5 ó 6,5 [T.G. Liou y E.J. Campbell, Biochemistry 1995, 16171-16177]. Los pacientes de DAAT tienen un riesgo elevado de desarrollar un enfisema pulmonar o EPOC, y en muchos pacientes de DAAT está indicado un trasplante de pulmón.

La lesión pulmonar aguda (LPA), así como la forma más pronunciada de la misma, la insuficiencia pulmonar aguda (SDA), son enfermedades graves que están acompañadas por una mortalidad del 50-60%. Según la definición de la North American-European Consensus

Conference (NAECC) de 1994, se definen LPA y SDA por una enfermedad desencadenada aguda, infiltrados bilaterales visibles radiológicamente, un índice de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 40 \text{ kPa}$ (LPA) o $< 26,7 \text{ kPa}$ (SDA), una presión de cierre pulmonar-capilar $< 2,4 \text{ kPa}$ o referencias clínicas ausentes de hipertensión auricular izquierda.

- 5 La generación de una lesión pulmonar aguda puede preceder tanto a enfermedades pulmonares como extrapulmonares. Se cuentan como factores predispositivos específicos de pulmón la aspiración del contenido gástrico, neumonías, envenenamiento por gases de escape, contusión pulmonar así como casi ahogamiento. Sobre todo la aspiración del contenido gástrico y las neumonías se consideran frecuentemente la enfermedad de partida de LPA/SDA
- 10 de origen pulmonar. Como acontecimientos indirectos, aparecen sobre todo politraumatismos, sepsis, transfusiones sanguíneas repetidas, pancreatitis aguda y quemaduras. La incidencia se encuentra en 17,9 casos de LPA o 13,5 casos de SDA por 100.000 habitantes y año [Luhr *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159, 1849-1861 (1999)].

- Representa un papel clave en la generación de estas enfermedades las alteraciones
- 15 inflamatorias masivas en los pulmones que se desencadenan por un sistema ampliamente ramificado de mediadores. Desempeñan también un papel importante en el desarrollo de la lesión pulmonar los granulocitos neutrófilos, cuyo número se eleva constantemente durante el proceso inflamatorio [Chollet-Martin *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 154, 594-601 (1996)]. El efecto de los mediadores produce un daño de las membranas alveocapilares, resultando de
- 20 ello la elevación de la permeabilidad de la barrera alveocapilar. Mediante la elevación de la permeabilidad, puede penetrar líquido rico en proteínas en los alvéolos y también en el intersticio, formando un edema a baja presión pulmonar. Es característico de LPA/SDA que se trata a este respecto de un edema no cardiógeno inducido. El líquido del edema contiene sobre todo fibrina, eritrocitos, leucocitos, membrana hialina y otras proteínas. El exudado rico en
- 25 proteínas conduce junto con los productos de neutrófilos activados a una disfunción del agente

tensioactivo. Los procesos inflamatorios conducen al daño y a la pérdida de neumocitos de tipo II que forman agente tensioactivo, de modo resulta en una caída de la producción de agente tensioactivo. Por la falta de agente tensioactivo, se eleva la tensión superficial en los alvéolos y los alvéolos se colapsan, formando atelectasias. Con una perfusión adicional presente, se genera por tanto una perturbación por ventilación-perfusión que desemboca en una elevación de la derivación pulmonar derecha-izquierda. Además, cae la distensibilidad, el espacio muerto alveolar aumenta en cambio porque hay áreas que ciertamente se ventilan, pero a causa de la hipertensión pulmonar ya no pueden perfundirse suficientemente.

En el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con SDA (LLBA) ha podido medirse una actividad elastasa elevada que está acompañada de gravedad del daño pulmonar. En modelos animales en los que se dañan los pulmones (por ejemplo, mediante la toma de LPS), puede regularse este efecto. Un tratamiento con inhibidores de elastasa (por ejemplo, sivelestat o elafina, véase a continuación) reduce aquí claramente la actividad elastasa en el LLBA y mejora la función pulmonar.

Para el tratamiento de una lesión pulmonar aguda que está asociada a SRIS, está aprobado un inhibidor de elastasa en Japón y Corea del Sur (sivelestat, Elaspol®). El compuesto reversible, pero reactivo, posee sólo una eficacia relativamente baja frente a la HNE (K_i 200 nM) y actúa igualmente frente a la elastasa pancreática (CI_{50} 5,6 μ M). El principio activo se administra por vía intravenosa, no es posible la administración oral.

Se analizan también elafina y análogos estructurales como inhibidores de elastasa utilizables terapéuticamente. La elafina es una proteína pequeña endógena que inhibe tanto elastasa como proteinasa 3. Debido a su carácter proteinérgico, no es posible sin embargo una administración oral de elafina.

En los documentos WO 2004/024700, WO 2004/024701, WO 2005/082863 y WO 2005/082864 se dan a conocer distintos derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona como

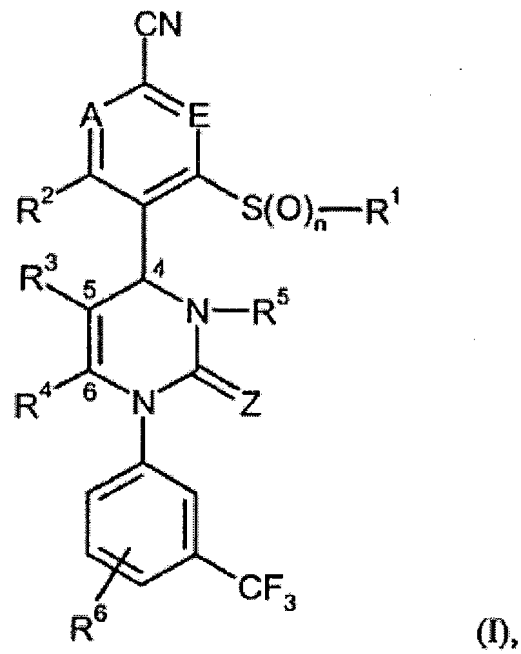
inhibidores de HNE para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Se reivindican dímeros y multímeros de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio en los documentos WO 2006/082412, WO 2006/136857 y WO 2007/042815.

5 Se describen derivados de 4-arildihidropirimidin-2-ona como inhibidores de la función del canal de calcio para el tratamiento de hipertensión en el documento WO 2005/009392. En el documento WO 2007/129060, se dan a conocer tetrahidropirrolopirimidindionas y multímeros de las mismas como inhibidores de HNE. Mientras tanto, se ha descrito en el documento WO 2008/003412 el uso de derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

10 Se ha encontrado ahora que determinados derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona son adecuados en especial medida para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades. Estos compuestos descritos a continuación son inhibidores de bajo peso molecular, no reactivos y selectivos de elastasa neutrófila humana (HNE), que sorprendentemente muestran una inhibición claramente mayor de estas proteasas en comparación con los compuestos conocidos en el estado de la técnica. Además, los compuestos según la invención presentan un aclaramiento *in vivo* inesperadamente bajo frente a hepatocitos y disponen por tanto de una estabilidad metabólica mejorada. Estas sustancias representan por tanto prometedores puntos de partida para nuevos medicamentos para el tratamiento y/o la prevención particularmente de enfermedades pulmonares y del sistema cardiocirculatorio.

20 Los derivados de 1,4-diarildihidropirimidin-2-ona de la presente invención se caracterizan estructuralmente en comparación con los compuestos del estado de la técnica por un sustituyente orto-sulfanilo, orto-sulfinilo u orto-sulfonilo en el grupo principal 4-arilo de la dihidropirimidinona que conduce sorprendentemente a las propiedades mejoradas anteriormente descritas de los compuestos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

A y E representan ambos C-R⁷ o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro C-R⁷, en la que

R⁷ significa respectivamente hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros o hasta cinco veces con flúor, o representa alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que los grupos cicloalquilo C₃-C₆ citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta con alquilo C₁-C₄, hidroxilo y/o alcoxilo C₁-C₄

y

los grupos fenilo y heteroarilo citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de

forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄, difluorometoxilo y/o trifluorometoxilo,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa ciano o un grupo de fórmulas -C(=O)-R⁸, -C(=O)-O-R⁸, -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NH-R⁸, en las que

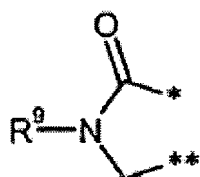
R⁸ significa alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

en los que alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, amino, mono- y/o dialquil C₁-C₄-amino, y en alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, un grupo CH₂ puede estar sustituido respectivamente por un átomo de O, siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable,

R⁴ representa metilo o etilo

o

R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

R^9 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_1-C_4 , aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acil C_1-C_4 -amino o cicloalquilo C_3-C_6 ,

5 R^5 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_4 , amino, mono- o dialquil C_1-C_4 -amino o cicloalquilo C_3-C_6 o hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo,
 en los que fenilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo, 10
 alcoxilo C_1-C_4 y/o trifluorometoxilo,

o

R^5 significa un grupo de fórmulas $-C(=O)-O-R^{10}$, $-L^1-C(=O)-O-R^{11}$, $-L^2-C(=O)-NR^{12}R^{13}$, $-L^2-SO_2-NR^{12}R^{13}$, $-L^2-C(=O)-NR^{14}-NR^{12}R^{13}$ o $-L^2-SO_2-R^{15}$, en las que

L^1 significa alcano C_1-C_6 -diilo,

15 L^2 significa un enlace o alcano C_1-C_6 -diilo,

R^{10} representa alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo,

R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo,

20 R^{12} y R^{13} son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo de 4 a 6 miembros,
 en los que alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_4 , oxo, amino, mono- o dialquil C_1-C_4 -amino, 25
 hidroxycarbonilo, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo y/o aminocarbonilo

y

en alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido un grupo CH₂ por un átomo de O, siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable

y

cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos además hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,

o

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene otro heteroátomo de anillo del grupo de N, O, S, SO o SO₂ y que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que el alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,

R¹⁴ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄

y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con cloro, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, mono- o dialquil C₁-C₄-amino o cicloalquilo C₃-C₆ o hasta tres veces con flúor

y

fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno, flúor o cloro,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son compuestos según la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos
5 y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas
indicadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los
compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados a continuación como ejemplos de
realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que no se trate ya de sales,
solvatos y solvatos de las sales en los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados a
10 continuación.

Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en
distintas formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros configuracionales o
eventualmente también de isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros,
incluyendo los atropoisómeros). La presente invención comprende por tanto los enantiómeros y
15 diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o
diastereómeros pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo
conocido.

En caso de que los compuestos según la invención puedan aparecer en forma
tautomérica, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

20 Se prefieren como sales en el marco de la presente invención las sales fisiológicamente
inocuas de los compuestos según la invención. Están también comprendidas sales que no son
adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por
ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden
25 sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por

ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

5 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, 10 dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Se designan como solvatos en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante 15 coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Se prefieren como solvatos en el marco de la presente invención los hidratos

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser 20 biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo se convierten en los compuestos según la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente)

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique otra cosa:

25 Alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₄ representan en el marco de la invención un resto alquilo de

cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferiblemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

- 5 Alcano C₁-C₆-diilo representa en el marco de la invención un resto alquilo divalente de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferiblemente: metileno, etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo, pentano-1,5-diilo (1,5-pentileno), pentano-2,4-diilo, 3-metilpentano-2,4-diilo y hexano-1,6-diilo (1,6-hexileno).

- 15 Alquenilo C₂-C₆ y alquenilo C₃-C₆ representan en el marco de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 ó 3 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 3 a 6 átomos de carbono y un doble enlace. Se citan como ejemplos y preferiblemente: alilo, isopropenilo, n-but-2-en-1-ilo, n-but-3-en-1-ilo, n-pent-2-en-1-ilo, n-pent-3-en-1-ilo, n-pent-4-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo y 4-metilpent-3-en-1-ilo.

- 20 Alcoxilo C₁-C₄ representa en el marco de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferiblemente: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo y *terc*-butoxilo.

- 25 Alcoxi C₁-C₄-carbonilo representa en el marco de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono que está unido por un grupo carbonilo. Se citan como ejemplos y preferiblemente: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo.

Monoalquil C₁-C₄-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferiblemente: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino y *terc*-butilamino.

5 Dialquil C₁-C₄-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o distintos que presentan respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferiblemente: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N,N*-diisopropilamino, *N*-n-butil-*N*-metilamino y *N-terc*-butil-*N*-metilamino.

10 Acilo C₁-C₄ (alcanoílo C₁-C₄) representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno unido por doble enlace y que está unido por la posición 1. Se citan como ejemplos y preferiblemente: formilo, acetilo, propionilo, n-butililo e isobutililo.

15 Acil C₁-C₄-amino representa en el marco de la invención un grupo amino con un sustituyente acilo de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 4 átomos de carbono y que está unido por el grupo carbonilo con el átomo de N. Se citan como ejemplos y preferiblemente: formilamino, acetilamino, propionilamino, n-butililamino e isobutililamino.

20 Cicloalquilo C₃-C₆ representa en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono de anillo. Se citan como ejemplos y preferiblemente: cilopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 Heterociclilo de 4 a 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo monocíclico saturado de 4 a 6 átomos de anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO₂ y que está unido por un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. Se prefiere un heterociclo de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo del grupo de N, O y/o S. Se citan como ejemplos y

preferiblemente: azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Se prefieren pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

Heteroarilo de 5 ó 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo aromático (heteroaromático) de 5 ó 6 átomos de anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo de N, O y/o S y que está unido por un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. Se citan como ejemplos: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. Se prefieren tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo.

Quando los restos de los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, a menos que se especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención, se aplica que para todos los restos que aparecen varias veces su significado es independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

En una forma de realización especial, el compuesto según la invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

A y E representan ambos C-R⁷ o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro C-R⁷, en la que

R⁷ significa respectivamente hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, o representa alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

en los que los grupos cicloalquilo C₃-C₆ citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, hidroxilo y/o alcoxilo C₁-C₄

y

los grupos fenilo citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄, difluorometoxilo y/o trifluorometoxilo,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa ciano o un grupo de fórmulas -C(O)-R⁸, -C(=O)-O-R⁸, -C(=O)-NH₂ o -C(=O)-NH-R⁸, en las que

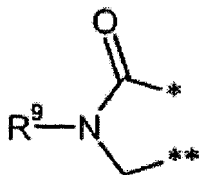
R⁸ significa alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

en los que alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, hidroxycarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, amino, mono- y/o dialquil C₁-C₄-amino, y en alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ un grupo CH₂ puede estar sustituido respectivamente por un átomo de O, siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable,

R⁴ representa metilo o etilo

o

R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

5 R⁹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,
en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, aminocarbonilo, acil C₁-C₄-amino o cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo,

10 en los que fenilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y/o trifluorometoxilo,

o

15 R⁵ representa un grupo de fórmulas -C(=O)-O-R¹⁰, -L¹-C(O)-O-R¹¹, -L²-C(=O)-NR¹²R¹³, -L²-SO₂-NR¹²R¹³, -L²-C(=O)-NR¹⁴-NR¹²R¹³ o -L²-SO₂-R¹⁵, en las que

L¹ significa alcano C₁-C₆-diilo,

L² significa un enlace o alcano C₁-C₆-diilo,

R¹⁰ significa alquilo C₁-C₆,

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

20 R¹² y R¹³ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 4 a 6 miembros,
en los que alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino,
25 hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y/o aminocarbonilo, y en alquilo C₁-C₆ un

grupo CH₂ puede estar sustituido por un átomo de O, siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable,

o

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo de anillo adicional del grupo de N, O, S, SO o SO₂ y puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, amino, mono- y/o dialquil C₁-C₄-amino,

en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo o alcoxilo C₁-C₄,

R¹⁴ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄

y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con flúor, cloro, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, mono- o dialquil C₁-C₄-amino

y

fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno, flúor o cloro, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A y E representan ambos CH

y

R^2 representa hidrógeno,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que

Z representa O,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el marco de la presente invención compuestos de
fórmula (I) en la que

A y E representan ambos CH,

Z representa O,

n representa el número 0 ó 2,

R^1 representa alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_1-C_4 ,
hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o heteroarilo de 5 miembros o
hasta tres veces con flúor, o representa cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o heteroarilo de 5
miembros,

en los que los grupos fenilo y heteroarilo citados pueden estar sustituidos hasta dos
veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo
y/o trifluorometoxilo,

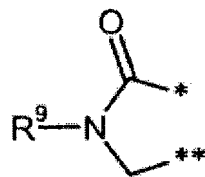
R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa ciano, acetilo o (2-hidroxietoxi)carbonilo,

R^4 representa metilo

o

R^3 y R^4 están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

R^9 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
en los que alquilo C_1-C_4 puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_4 ,

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con ciano o dialquil C_1-C_4 -amino, o representa un grupo de fórmulas $-L^2-C(=O)-NR^{12}R^{13}$, $-L^2-C(=O)-NH-NR^{12}R^{13}$ o $-L^2-SO_2-R^{15}$, en las que

L^2 significa un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$,

R^{12} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_4 ,

R^{13} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo C_1-C_4 , hidroxicarbonilo, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo y/o aminocarbonilo, y en alquil C_1-C_6 un grupo CH_2 puede estar sustituido por un átomo de O siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable,

o

R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene otro heteroátomo de anillo del grupo de N, O o S y

que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,

y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆

y

fenilo puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En una forma de realización especialmente preferida adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

A y E representan ambos CH,

Z representa O,

n representa el número 0 ó 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, o representa cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

en los que los grupos fenilo citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

25

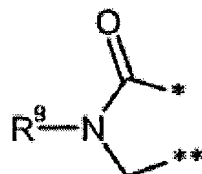
R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa ciano o acetilo,

R^4 representa metilo

o

5 R^3 y R^4 están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

10 y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

R^9 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

15 en los que alquilo C_1-C_4 puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_4 ,

R^5 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o un grupo de fórmulas $-L^2-C(=O)-NR^{12}R^{13}$, $-L^2-C(=O)-NH-NR^{12}R^{13}$ o $-L^2-SO_2-R^{15}$, en las que

L^2 significa un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$,

20 R^{12} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_4 ,

R^{13} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o

distinta, con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y/o aminocarbonilo, y en alquilo C₁-C₆ un grupo CH₂ puede estar sustituido por un átomo de O, siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable,

o

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo de anillo adicional del grupo de N, O o S y que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ u oxo,

en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo o alcoxilo C₁-C₄,

y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en los que fenilo puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son particularmente preferidos en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A y E representan ambos CH,

Z representa O,

n representa el número 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄,

ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo o hasta tres veces con flúor,

R² representa hidrógeno,

R³ representa ciano o (2-hidroxietoxi)carbonilo,

R⁴ representa metilo,

5 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo de fórmulas -L²-C(=O)-NH-R¹³ o -SO₂-R¹⁵, en las que

L² significa un enlace o -CH₂-,

R¹³ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₆

10 y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆,

y

R⁶ representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Se prefieren muy especialmente en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

A y E representan ambos CH,

Z representa O,

n representa el número 2,

20 R¹ representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C₁-C₄,

R² representa hidrógeno,

R³ representa ciano,

R⁴ representa metilo,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo de fórmulas -CH₂-C(=O)-NH-R¹³ o -SO₂-

25 R¹⁵, en las que

R^{13} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C_1-C_4

y

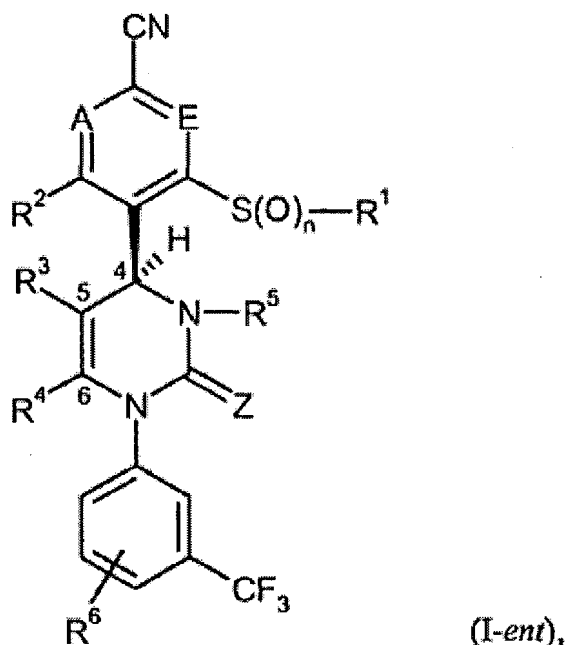
R^{15} significa alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

5 y

R^6 representa hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son de especial importancia los compuestos según la fórmula (I) con la configuración en la posición 4 del anillo de dihidropirimidina reproducida en la fórmula (I-ent)



10

en la que A, E, Z, n, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

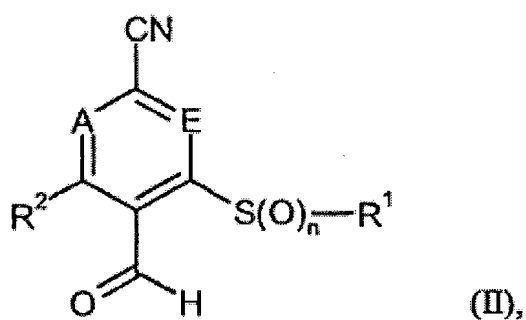
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos dadas en particular en las combinaciones respectivas o
 15 combinaciones preferidas de restos se sustituyen también independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas por cualquier definición de restos de otras

combinaciones.

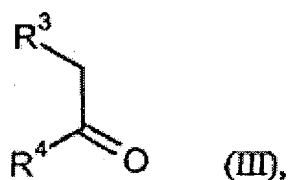
Se prefieren muy especialmente las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos citados anteriormente.

Es un objeto adicional de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos según la invención de fórmula (I), caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



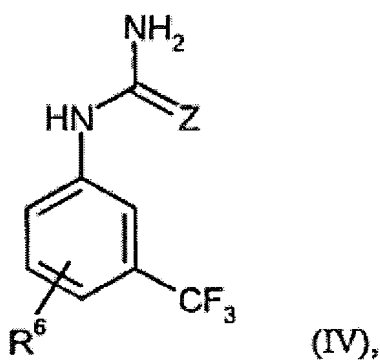
en la que A, E, n, R¹ y R² tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

en presencia de un ácido o un anhídrido de ácido en una reacción de tres componentes en un recipiente o secuencialmente con un compuesto de fórmula (III)

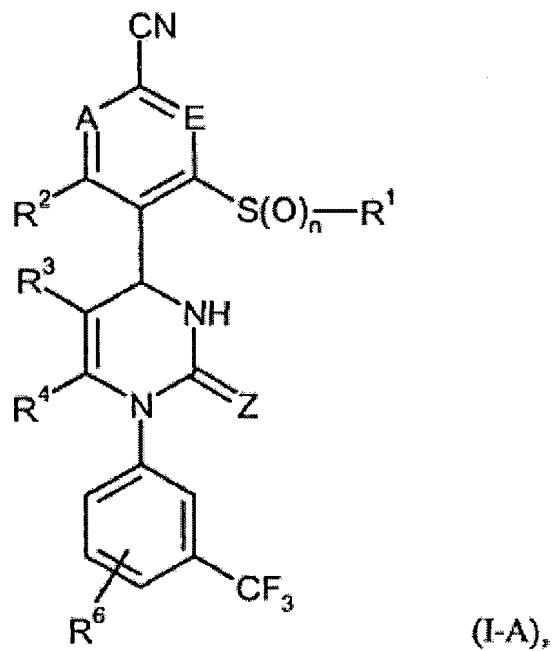


en la que R³ y R⁴ tienen los significados anteriormente dados,

y un compuesto de fórmula (IV)

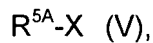


en la que Z y R⁶ tienen los significados anteriormente dados,
 hasta un compuesto de fórmula (I-A)



5 en la que A, E, Z, n, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

 y éste reacciona, en caso de que R⁵ en la fórmula (I) no represente hidrógeno, en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



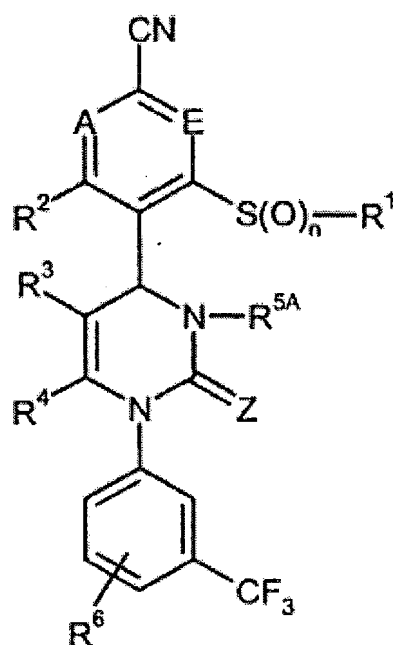
en la que

10 R^{5A} tiene el significado anteriormente dado de R₅, pero no representa hidrógeno,

y

X representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

 hasta un compuesto de fórmula (I-B)



(I-B),

en la que A, E, Z, n, R¹, R², R³, R⁴, R^{5A} y R⁶ presentan respectivamente los significados anteriormente dados,

y, eventualmente los compuestos de fórmulas (I-A) o (I-B) así obtenidos se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Para la etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) → (I-A), son disolventes adecuados los disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Se cuentan entre ellos, por ejemplo, éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahydrofurano, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otros disolventes como acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida. Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere usar metil-*terc*-butiléter, tetrahydrofurano o dioxano.

Son adecuados como ácidos para la etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) $\rightarrow$ (I-A) los ácidos o anhídridos de ácido inorgánicos u orgánicos habituales. Pertenecen a ellos preferiblemente ácidos carboxílicos como, por ejemplo, ácido acético o ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácidos fosfónicos o anhídridos o ésteres de ácido fosfórico o fosfónico como ácido polifosfórico, éter trietilico del ácido fosfórico, éster etílico del ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo o anhídrido del ácido propanofosfónico. Se prefiere usar éster trietilico del ácido fosfórico en combinación con pentóxido de fósforo. El ácido se utiliza en general en una cantidad de 0,25 mol a 100 mol, referida a 1 mol del compuesto (III).

La etapa de procedimiento (II) + (III) + (IV) $\rightarrow$ (I-A) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20°C a +150°C, preferiblemente de +50°C a +100°C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

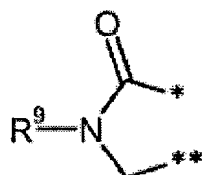
Para la etapa de procedimiento (I-A) + (V) $\rightarrow$ (I-B), son disolventes adecuados disolventes orgánicos habituales que no cambian en las condiciones de reacción. Se cuentan entre ellos, por ejemplo, éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, hidrocarburos como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos halogenados como diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano o clorobenceno, u otros disolventes como acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metil-*terc*-butilcetona, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere usar tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida.

Son adecuadas como bases para la etapa de procedimiento (I-A) + (V) $\rightarrow$ (I-B) las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Pertenecen a ellas particularmente carbonatos

alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos como *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o potasio, amiduros como bis(trimetilsilil)amiduro de litio o potasio o diisopropilamiduro de litio (LDA), aminas orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, o bases de fosfaceno (denominadas "bases de Schwesinger") como, por ejemplo, P1-*tert*-Bu, P2-*tert*-Bu o P4-*tert*-Bu. Se prefiere usar carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o bis(trimetilsilil)amiduro de litio; se prefieren especialmente hidruro de sodio y bis(trimetilsilil)amiduro de litio. La base se utiliza en general en una cantidad de 0,1 mol a 10 mol, preferiblemente de 1 mol a 3 mol, referido a 1 mol del compuesto (I-A).

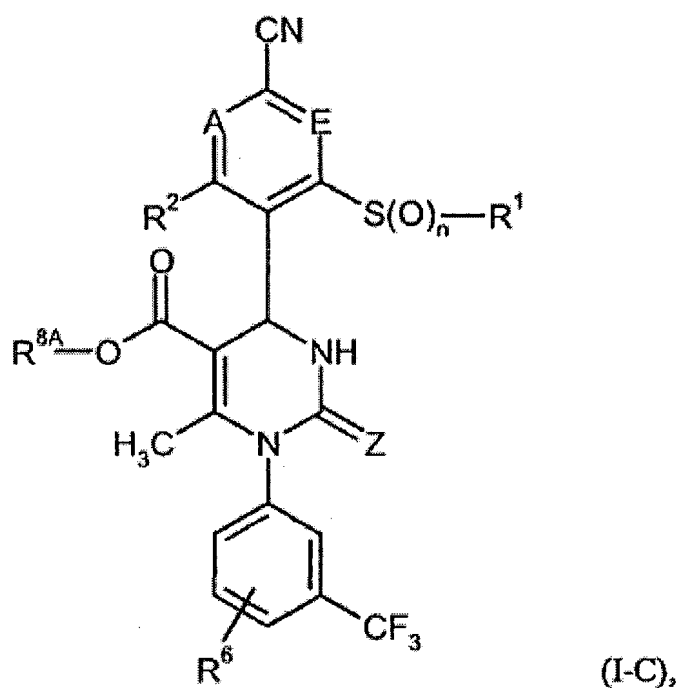
La etapa de procedimiento (I-A) + (V) $\rightarrow$ (I-B) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de -78°C a +100°C, preferiblemente de -78°C a +80°C, con especial preferencia de -78°C a +25°C. La reacción puede realizarse a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa). En general, se trabaja a presión normal.

Los compuestos según la invención de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que * y ** representan los puntos de unión anteriormente descritos y R⁹ tiene el significado anteriormente dado,

pueden prepararse también bromando un compuesto de fórmula (I-C)

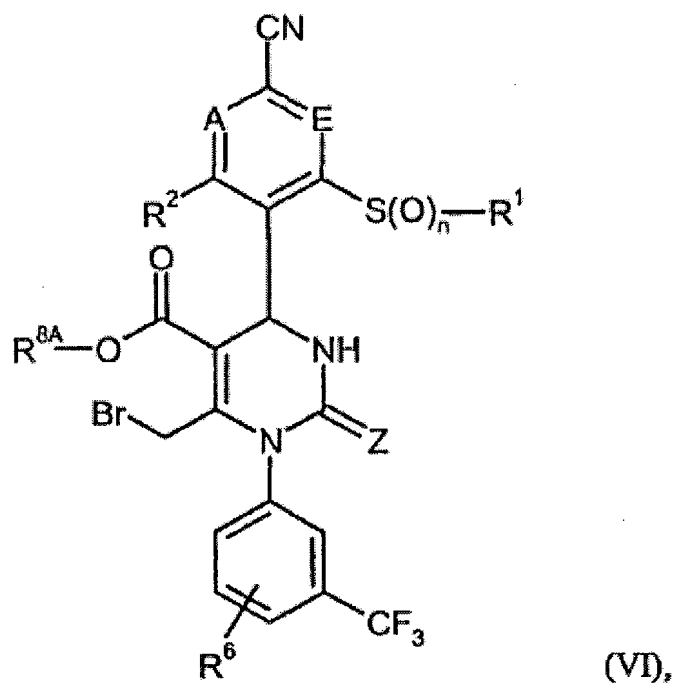


en la que A, E, Z, n, R¹, R² y R⁶ tienen respectivamente los significados anteriormente dados

y

R^{8A} representa alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

5 en un disolvente inerte dando un compuesto de fórmula (VI)



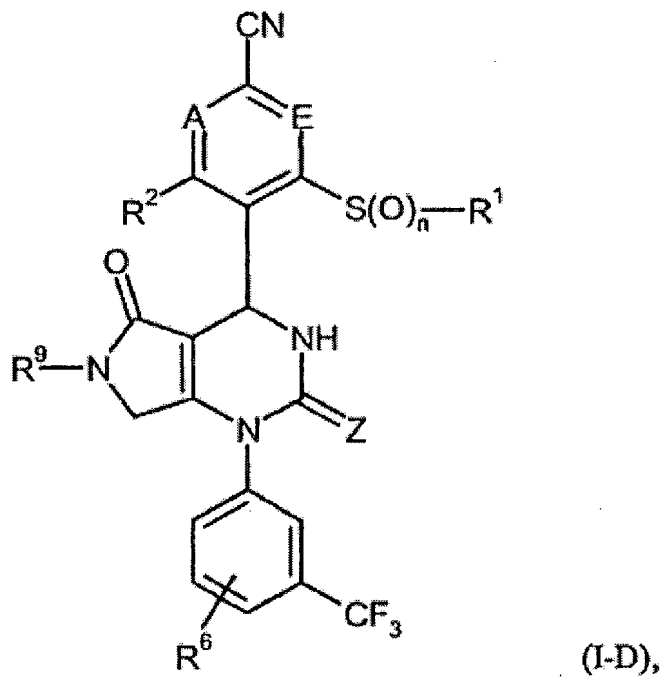
en la que A, E, Z, n, R¹, R², R⁶ y R^{8A} tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

y haciéndolo entonces reaccionar con ciclación con un compuesto de fórmula (VII)



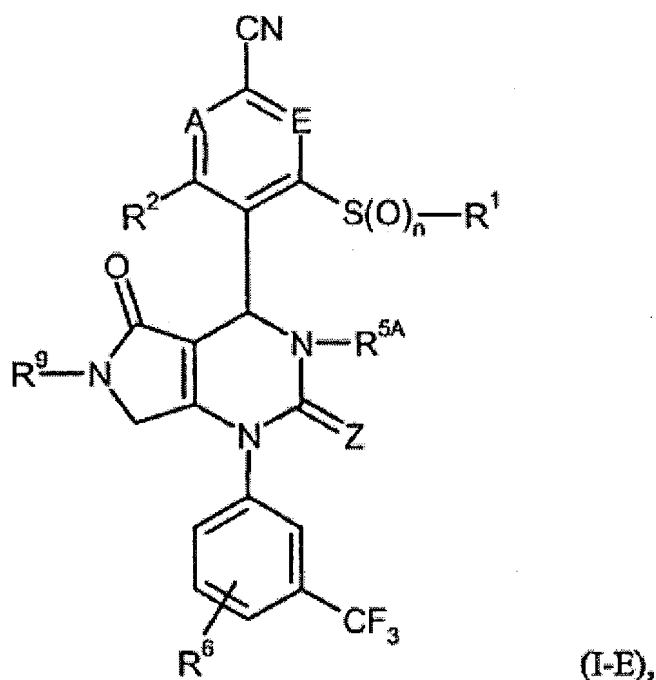
5 en la que R⁹ tiene el significado anteriormente dado,

hasta un compuesto de fórmula (I-D)



en la que A, E, Z, n, R¹, R², R⁶ y R⁹ tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

10 y eventualmente se transforma éste a continuación con un compuesto de fórmula (V), como se describe anteriormente, en un compuesto de fórmula (I-E)



en la que A, E, Z, n, R¹, R², R^{5A}, R⁶ y R⁹ presentan respectivamente los significados anteriormente dados.

La bromación de la etapa de procedimiento (I-C) → (VI) se lleva a cabo preferiblemente con la ayuda de bromo elemental en un disolvente inerte habitual como cloroformo a una temperatura de -20°C a +40°C. Un doble enlace CC presente eventualmente en el resto R^{8A} [R^{8A} = alqueno C₃- C₆] puede bromarse igualmente en estas condiciones de reacción, pero esto no tiene un impacto problemático en la reacción de cierre de anillo posterior con el compuesto (VII).

La formación de lactama en la etapa de procedimiento (VI) + (VII) → (I-D) se lleva a cabo preferiblemente en un éter como tetrahidrofurano o dioxano como disolvente inerte a una temperatura de -20°C a +60°C. Eventualmente, puede ser ventajoso el uso de una amina terciaria como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o *N,N*-diisopropiletilamina como base auxiliar.

El compuesto de fórmula (I-C) es accesible por su parte correspondientemente a la reacción descrita anteriormente (II) + (III) + (IV) → (I-A).

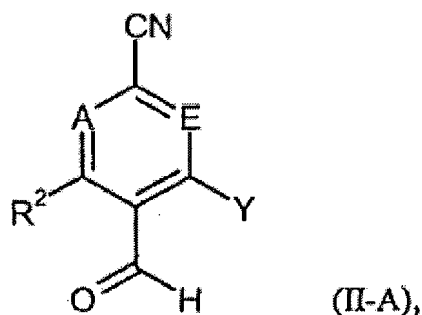
Pueden prepararse también otros compuestos de fórmula (I) según la invención, en caso necesario, mediante conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, particularmente de los indicados por R^1 , R^3 y R^5 , a partir de otros compuestos de fórmula (I) obtenidos según los procedimientos anteriores. Estas conversiones se llevan a cabo según procedimientos habituales conocidos por el experto y comprenden, por ejemplo, reacciones como reacciones de sustitución nucleófila o electrófila, reacciones de acoplamiento mediado por metales de transición (por ejemplo, reacción de Suzuki o Heck), oxidación, reducción, hidrogenación, alquilación, acilación, aminación, hidroxilación, eterificación, esterificación, escisión e hidrólisis de éster, formación de nitrilos, carbonamidas, sulfonamidas, carbamatos y ureas, así como la introducción y retirada de grupos protectores temporales [véanse también los esquemas de reacción siguientes 2-5, así como los ejemplos de realización].

Puede realizarse una separación de los compuestos según la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros, según la conveniencia, en la etapa de los compuestos (I-B) o (I-E) o también en la etapa de los compuestos (I-A), (I-C) o (I-D), haciendo reaccionar adicionalmente entonces este último en forma separada correspondientemente a las etapas de procedimiento descritas anteriormente. Dicha separación de los estereoisómeros puede llevarse a cabo según procedimientos habituales conocidos por el experto; preferiblemente se usan procedimientos cromatográficos, particularmente cromatografía HPLC en fase quiral.

Los compuestos de fórmulas (III), (IV), (V) y (VII) son comercialmente obtenibles o conocidos en la bibliografía como tales o pueden prepararse según procedimientos establecidos descritos en la bibliografía.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos en la bibliografía en parte o pueden prepararse análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía [véanse también los esquemas de reacción 6-9 siguientes y la bibliografía allí dada].

En el procedimiento descrito anteriormente, puede ser sintéticamente apropiado utilizar eventualmente en primer lugar, en lugar del compuesto de fórmula (III), un compuesto de fórmula (II-A)



5 en la que A, E y R² tienen los significados anteriormente dados

e

Y representa un grupo intercambiable como, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, nitro o amino,

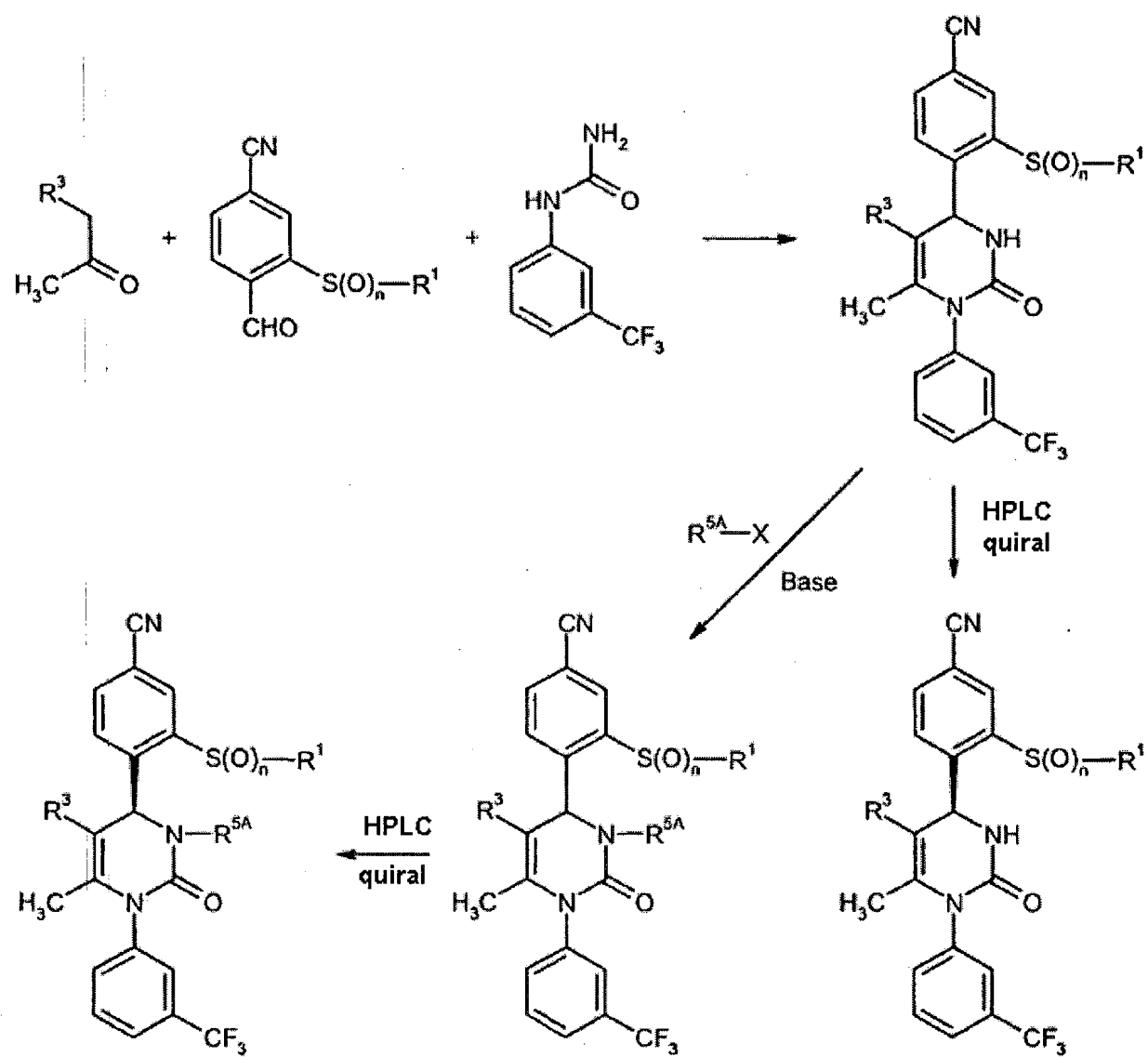
en la secuencia de reacción relatada e introducir entonces los sustituyentes orto-tio R¹-

10 S(O)_n- del grupo principal arilo en la etapa, correspondiente al compuesto (I-A) o (I-B), de dihidropirimidinonas en intercambio por el resto Y [véase el esquema de reacción 10 siguiente].

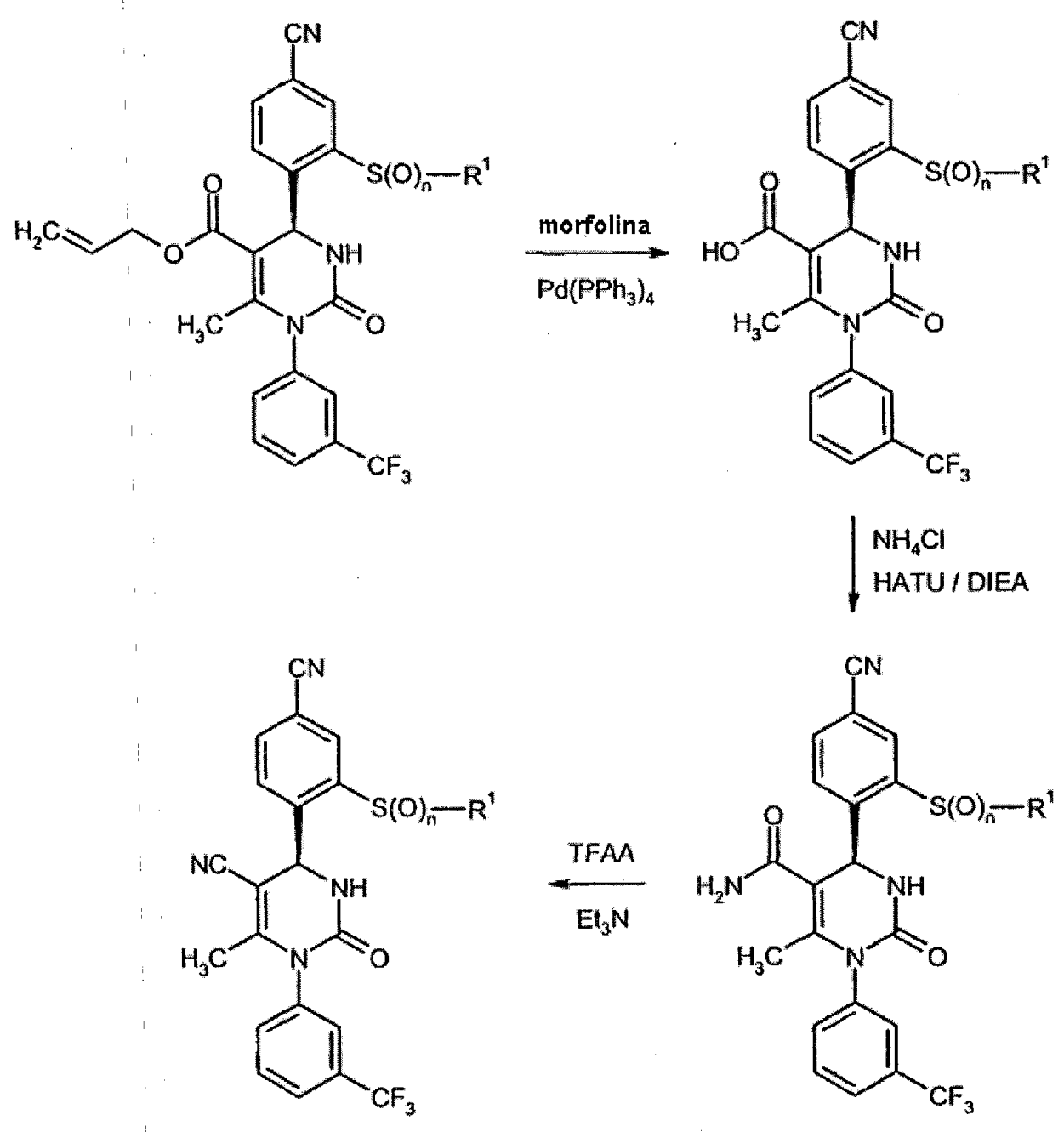
Los compuestos de fórmula (II-A) son igualmente conocidos en la bibliografía en parte o pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos en la bibliografía.

15 Los procedimientos descritos anteriormente pueden ilustrarse mediante los siguientes esquemas de reacción:

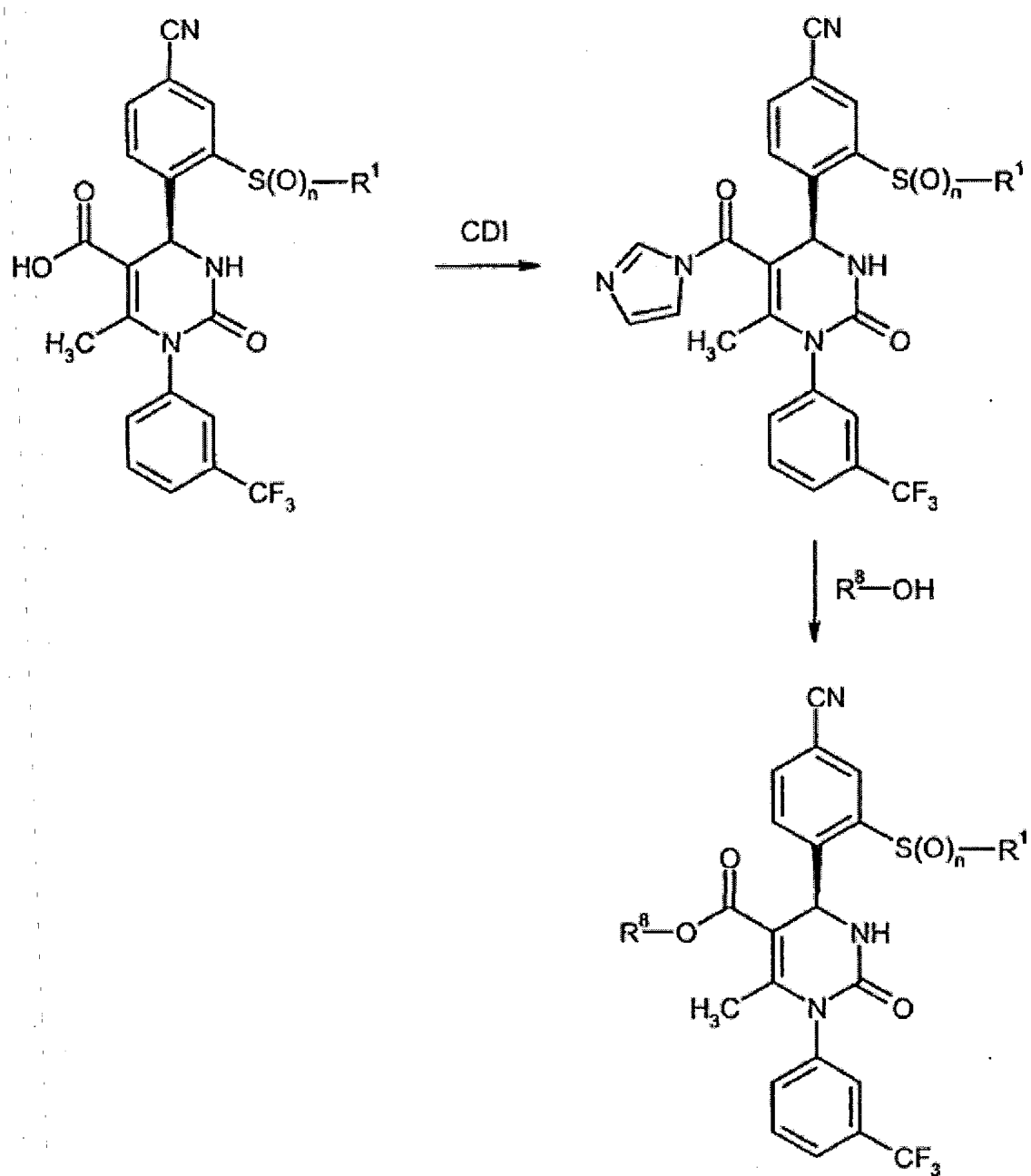
Esquema 1



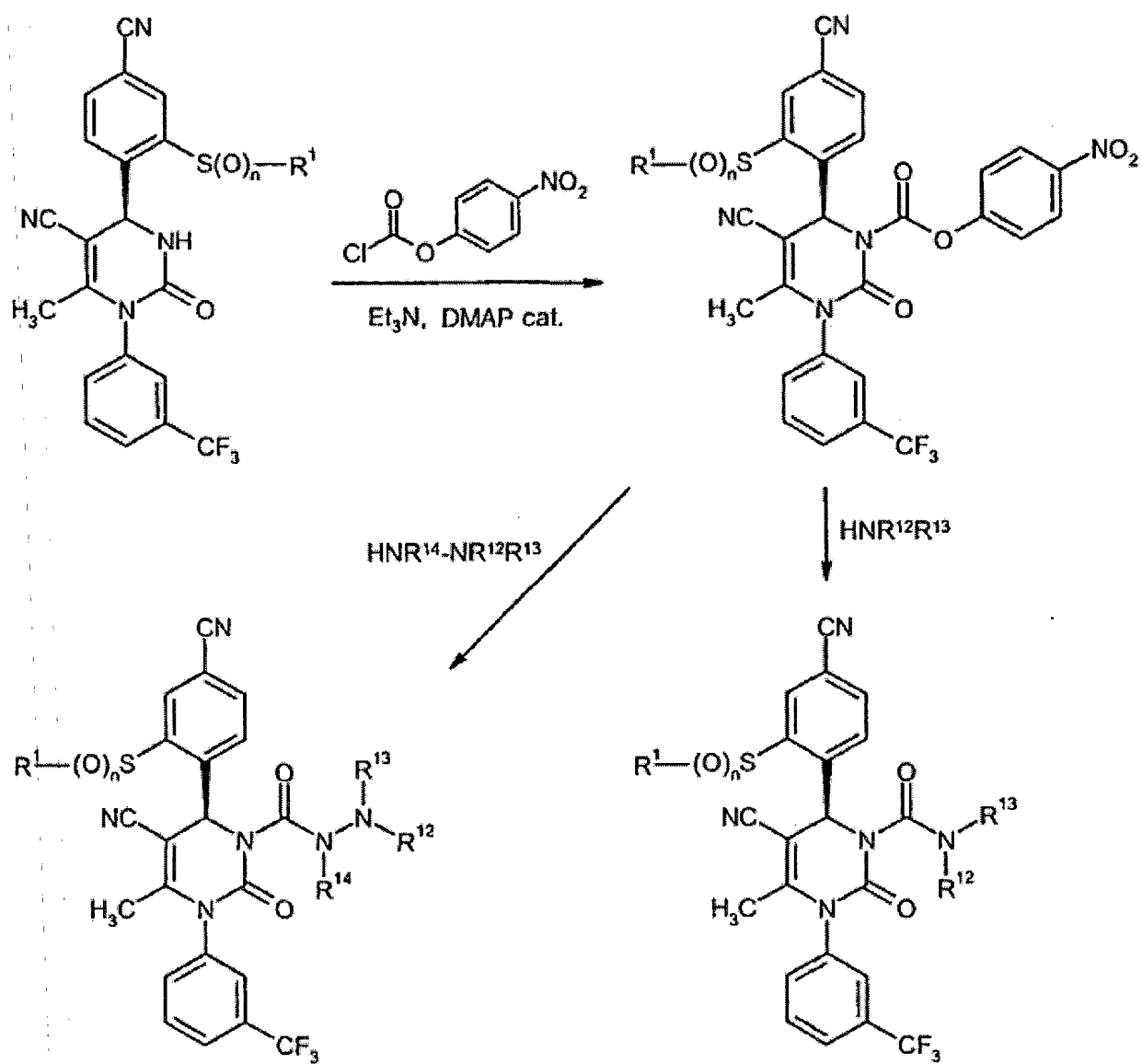
Esquema 2



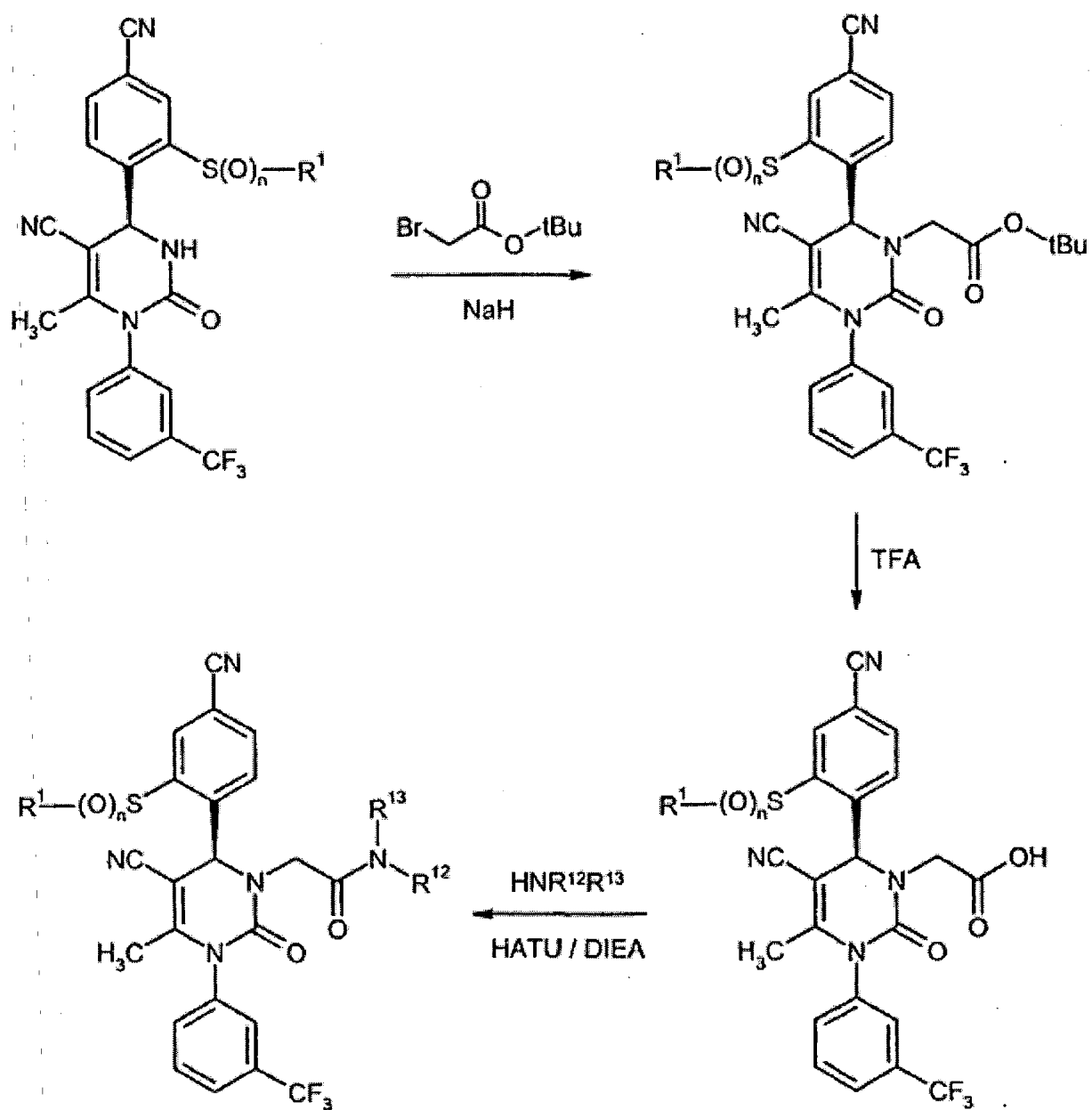
Esquema 3



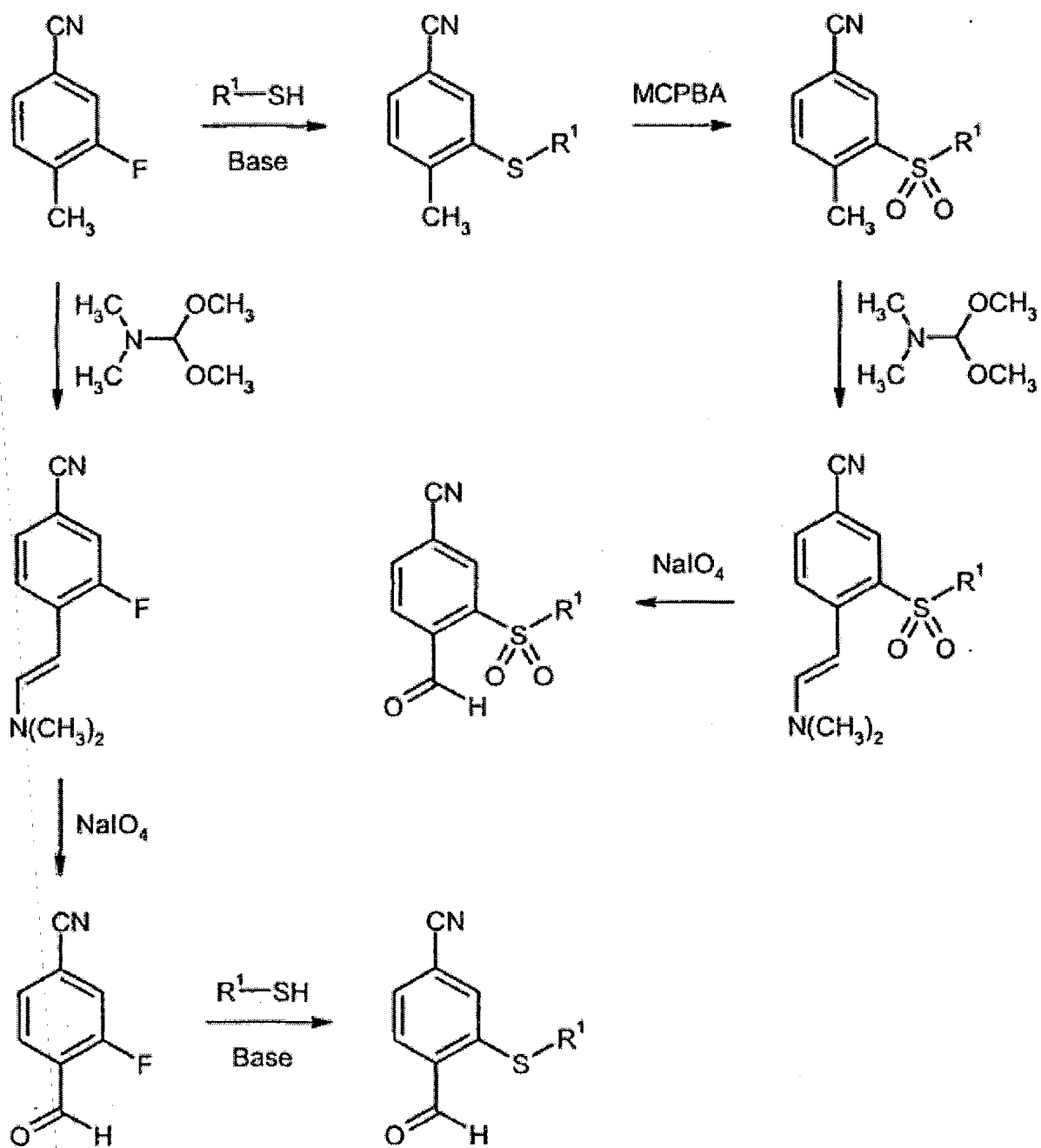
Esquema 4



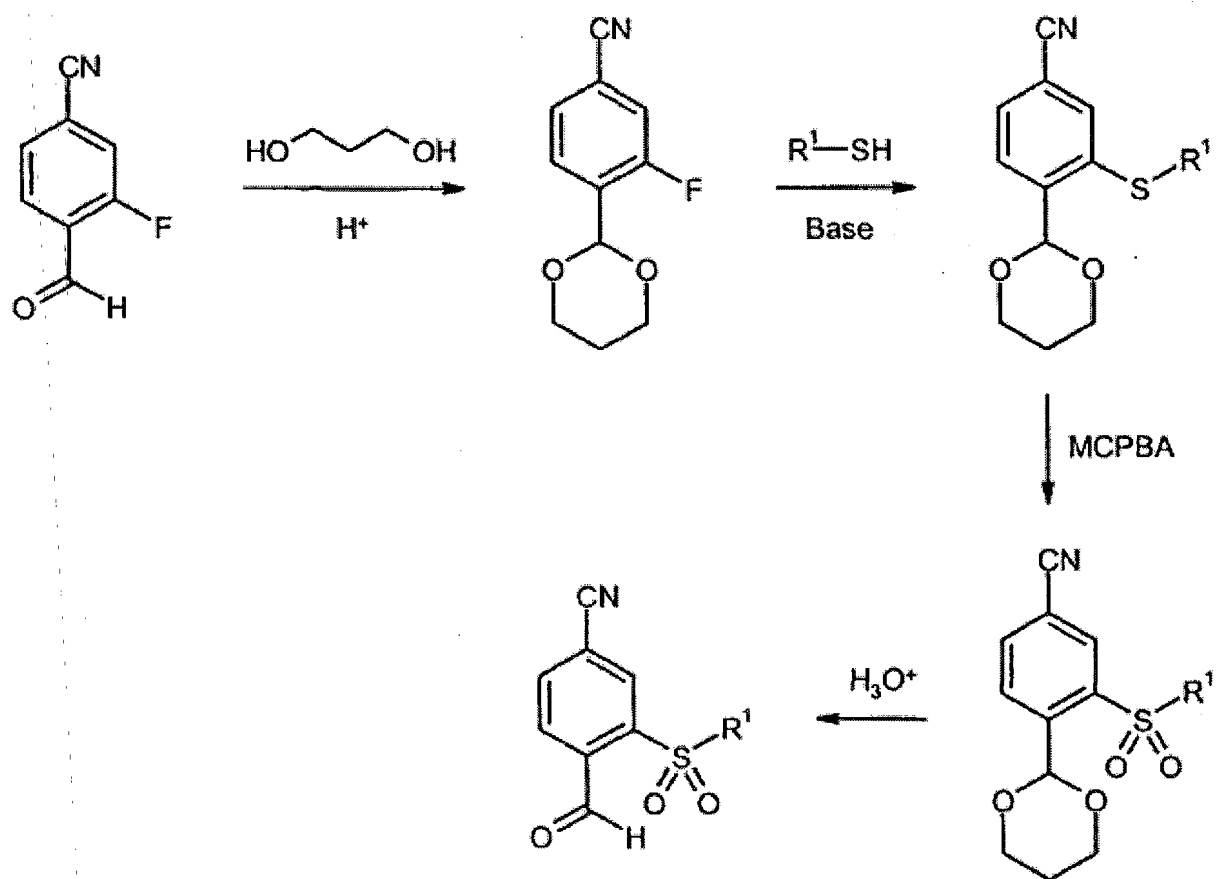
Esquema 5



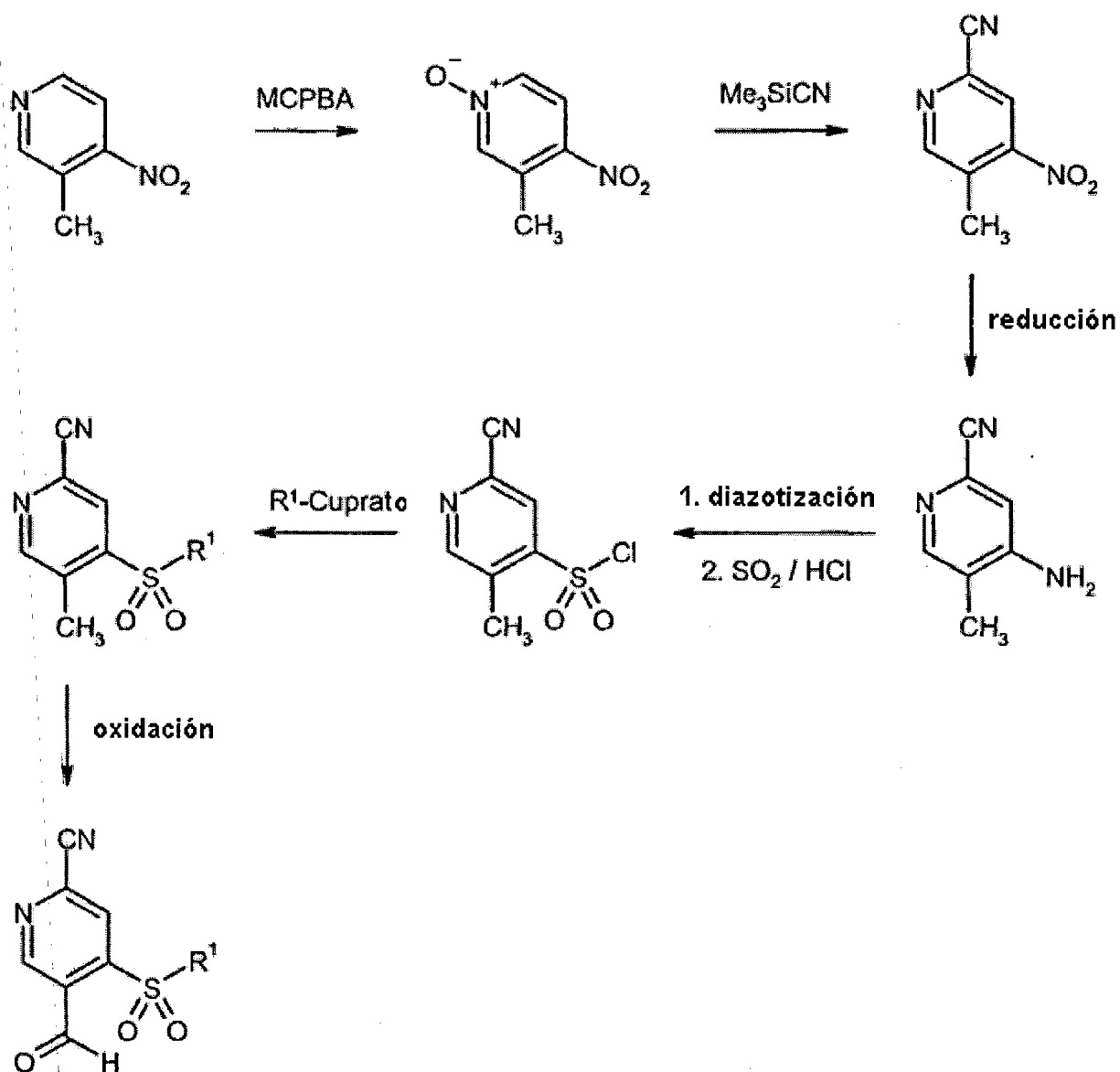
Esquema 6



Esquema 7

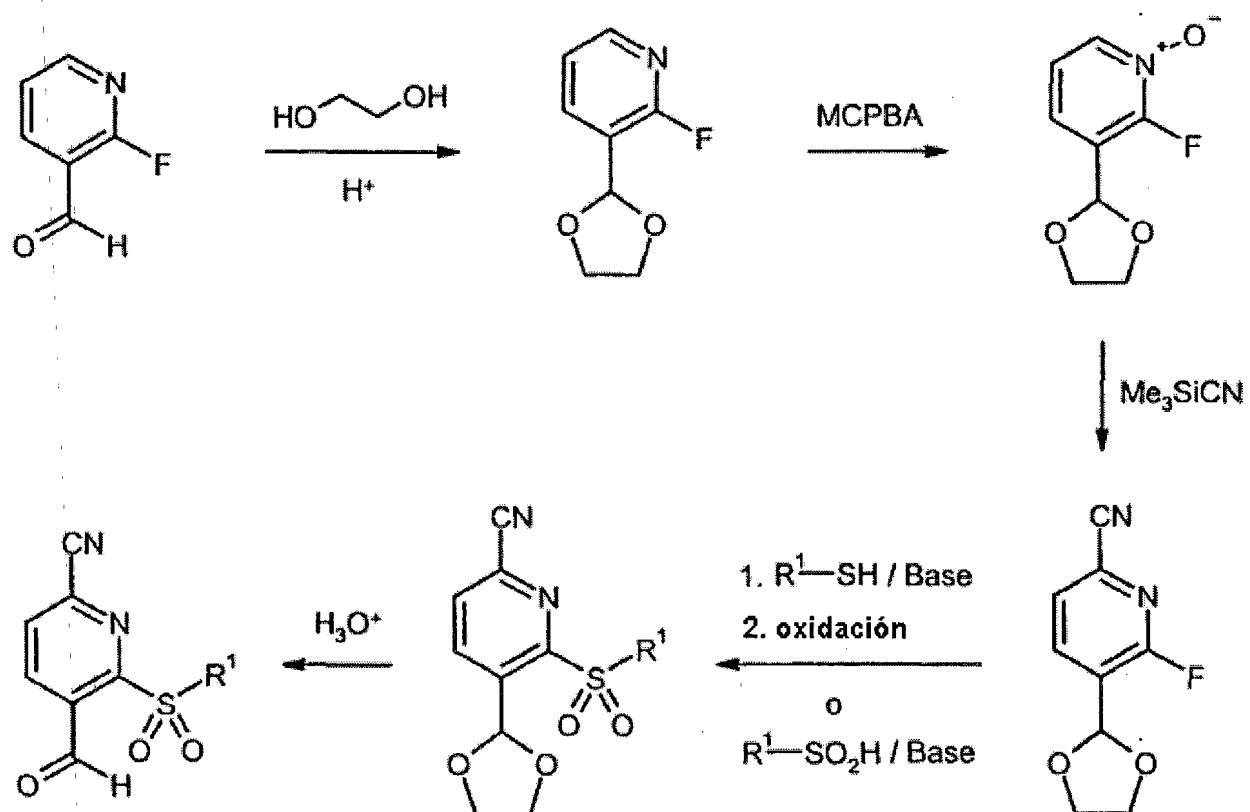


Esquema 8



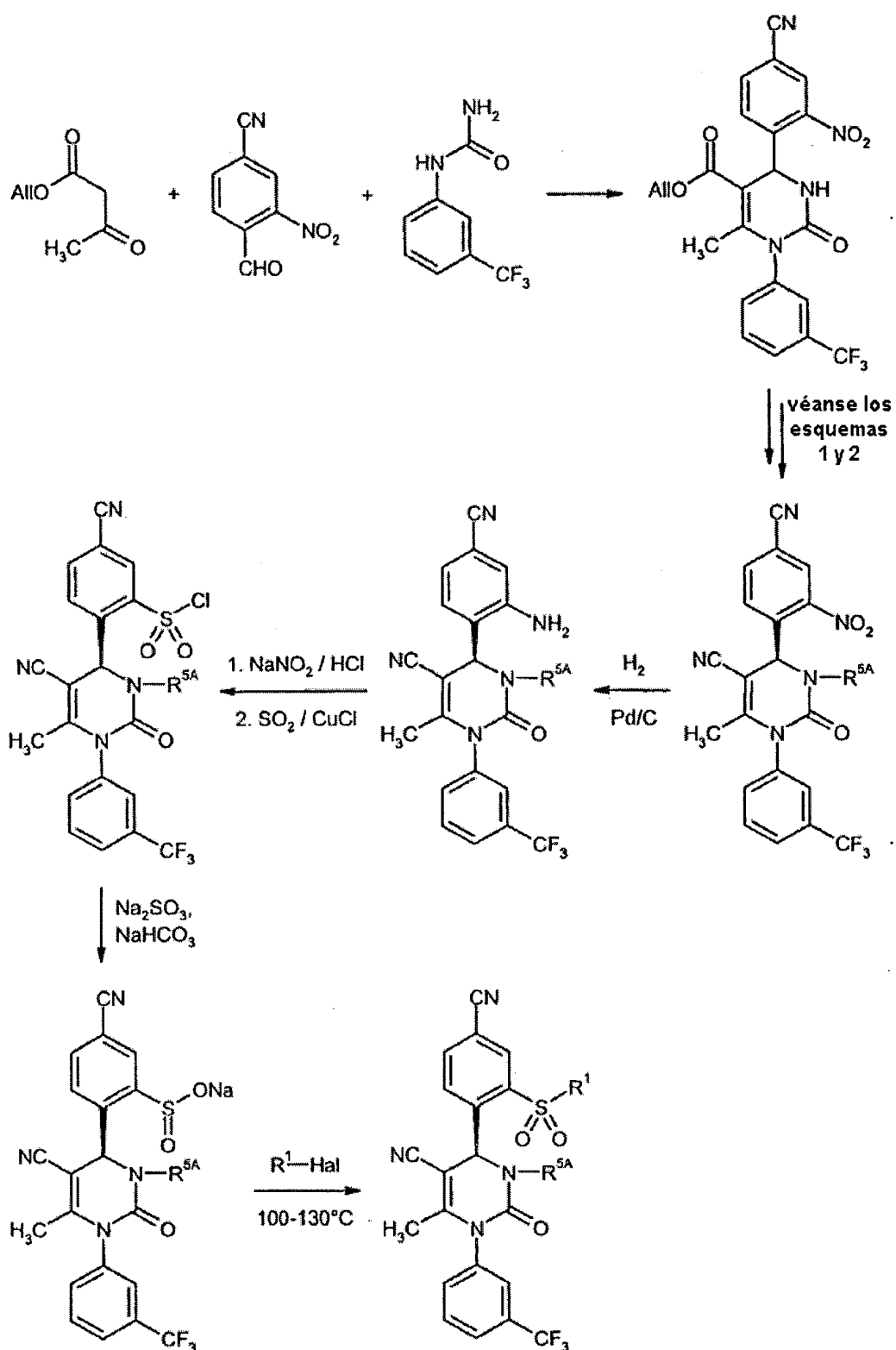
[véanse, por ejemplo, W.K. Fife, *J. Org. Chem.* 48, 1375 (1983); H. Vorbrüggen y K. Krolikiewicz, *Synthesis*, 316 (1983); R.T. Shuman *et al.*, *J. Org. Chem.* 55, 738 (1990); CS. Burgey *et al.*, *J. Med. Chem.* 46 (4), 461 (2003); V.M. Naidan *et al.*, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* 55 (2), 346 (1985)].

Esquema 9



[véanse, por ejemplo, W.K. Fife, *J. Org. Chem.* 48, 1375 (1983); H. Vorbrüggen y K. Krolikiewicz, *Synthesis*, 316 (1983); R.T. Shuman *et al.*, *J. Org. Chem.* 55, 738 (1990); CS. Burgey *et al.*, *J. Med. Chem.* 46 (4), 461 (2003); JJ. Li *et al.*, s 39, 1846 (1996); K.N. Dack *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (16), 2061 (1998)].

Esquema 10



Los compuestos según la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en hombres y animales.

Los compuestos según la invención son inhibidores no reactivos y selectivos de bajo peso molecular de elastasa neutrófila humana que muestran sorprendentemente una inhibición claramente mayor de esta proteasa en comparación con los compuestos conocidos en el estado de la técnica. Además, los compuestos según la invención presentan inesperadamente un aclaramiento *in vitro* menor frente a hepatocitos y disponen por tanto de una estabilidad metabólica mejorada.

Los compuestos según la invención son por tanto adecuados en especial medida para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y procesos patológicos, particularmente aquellos en que está implicada la elastasa neutrófila (HNE) en el curso de un evento de inflamación y/o una remodelación de tejido o vasos.

Se cuentan entre ellas en el sentido de la presente invención particularmente enfermedades como hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo (SDA), lesión pulmonar aguda (LPA), deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis quística (FQ), síndrome coronario agudo (SCA), inflamaciones del músculo cardíaco (miocarditis) y otras enfermedades cardíacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), infarto de miocardio, choque cardígeno, insuficiencia cardíaca, aneurismas, sepsis (SRIS), insuficiencia multiorgánica (DMOS, IMO), arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias de los riñones, inflamaciones intestinales crónicas (EII, EC, CU), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades cutáneas inflamatorias así como enfermedades oculares inflamatorias.

Los compuestos según la invención pueden usarse además para el tratamiento y/o la

prevención de enfermedades asmáticas de distinta gravedad de desarrollo intermitente o persistente (asma refractaria, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por medicamentos o polvo), de distintas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinófila), de bronconeumonía obstructiva, 5 bronquiectasia, neumonía, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, enfermedades con tos y resfriado (tos inflamatoria crónica, tos yatrogénica), inflamaciones de la mucosa nasal (incluyendo rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora y rinitis alérgica estacional, por ejemplo, rinitis alérgica primaveral) y de pólipos.

Además, los compuestos según la invención pueden utilizarse también para el 10 tratamiento y/o la prevención de daños micro- y macrovasculares (vasculitis), daños por reperusión, trombosis arteriales y venosas, nefropatías diabéticas y no diabéticas, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, microalbuminuria, insuficiencia renal aguda y crónica, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, disfunción eréctil, úlcera de Hunner, enfermedad de 15 Peyronie, hipertensión arterial, choque, arritmias auriculares y ventriculares, ataques transitorios e isquémicos, insuficiencia cardíaca, apoplejía cerebral, disfunción endotelial, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, alteraciones de la circulación periférica, formación de edema como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal y edema causado por insuficiencia cardíaca, reestenosis como después de terapias 20 trombolíticas, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias coronarias transluminales (ACTP), trasplantes de corazón y operaciones de derivación, con nivel elevado de fibrinógeno y LBD de baja densidad, así como a concentraciones elevadas de inhibidor de activador de plasminógeno 1 (PAI-I), de dislipidemias (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, concentraciones elevadas de triglicéridos plasmáticos postprandiales, hipoalfalipoproteinemia, 25 hiperlipidemias combinadas) así como enfermedades metabólicas (síndrome metabólico,

62

hiperglucemia, diabetes insulino dependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a insulina, intolerancia a glucosa, obesidad (adiposidad) y secuelas diabéticas como retinopatía, nefropatía y neuropatía), enfermedades cancerosas (cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de médula ósea, leucemias, liposarcoma, carcinoma del tracto gastrointestinal, de hígado, páncreas, pulmón, riñón, uréter, próstata y tracto genital, así como tumores malignos del sistema linfoproliferativo como, por ejemplo, linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), enfermedades del tracto gastrointestinal y del abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito anal, diarrea, celiaquía, hepatitis, fibrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), enfermedades del sistema nervioso central y alteraciones neurodegenerativas (apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), enfermedades inmunitarias, enfermedades tiroideas (hipertiroidismo), enfermedades cutáneas (psoriasis, acné, eccema, neurodermitis, formas variadas de dermatitis como, por ejemplo, dermatitis abacribus, dermatitis actínica, dermatitis alérgica, dermatitis amoniacal, dermatitis fática, dermatitis autogénica, dermatitis atrófica, dermatitis calórica, dermatitis por quemadura, dermatitis por congelación, dermatitis por cosméticos, dermatitis escarótica, dermatitis exfoliativa, dermatitis gangrenosa, dermatitis hemostática, dermatitis herpetiforme, dermatitis liquenoide, dermatitis lineal, dermatitis maligna, dermatitis medicamentosa, dermatitis palmar y plantar, dermatitis parasitaria, dermatitis fotoalérgica, dermatitis fototóxica, dermatitis pustular, dermatitis seborreica, dermatitis solar, dermatitis tóxica, dermatitis ulcerosa, dermatitis por contacto, dermatitis infecciosa, dermatitis piógena y dermatitis de tipo rosácea, así como queratitis, ampollosis, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoide, eritema, linfoma, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), enfermedades oculares inflamatorias (sarcoidosis,

blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveitis, coroiditis, oftalmitis), enfermedades víricas (por virus de la gripe, adenovirus y coronavirus como, por ejemplo, HPV, HCMV, VIH, SARS), enfermedades de los huesos esqueléticos y de las articulaciones así como de los músculos esqueléticos (formas variadas de artritis como, por ejemplo, artritis alcaptonúrica, artritis anquilosante, artritis disintérica, artritis exudativa, artritis fungosa, artritis gonorréica, artritis mutilante, artritis psoriásica, artritis purulenta, artritis reumática, artritis serosa, artritis sifilítica, artritis tuberculosa, artritis úrica, artritis vellonodular pigmentosa, artritis atípica, artritis hemofílica, artritis crónica juvenil, artritis reumatoide y artritis metastásica, además síndrome de Still, síndrome de Felty, síndrome de Sjörgen, síndrome de Clutton, síndrome de Poncet, síndrome de Pott y síndrome de Reiter, formas variadas de artropatías como, por ejemplo, artropatía deformante, artropatía neuropática, artropatía ovaripriva, artropatía psoriásica y artropatía tabética, esclerosis sistémica, formas variadas de miopatías inflamatorias como, por ejemplo, miopatía epidémica, miopatía fibrosa, miopatía mioglobínica, miopatía osificante, miopatía osificante neurótica, miopatía osificante progresiva múltiple, miopatía purulenta, miopatía reumática, miopatía triquinosa, miopatía trópica y miopatía por tifus, así como síndrome de Günther y síndrome de Münchmeyer), alteraciones arteriales inflamatorias (formas variadas de arteritis como, por ejemplo, endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis gigantocelular y arteritis granulomatosa, así como síndrome de Horton, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu), síndrome de Muckle-Well, enfermedad de Kikuchi, policondritis, esclerodermia, así como otras enfermedades con un componente inflamatorio o inmunológico como, por ejemplo, cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, en reacciones de rechazo después de transplante de órganos y para la curación de heridas y angiogénesis, particularmente en heridas crónicas.

Debido a su perfil de propiedades, los compuestos según la invención son

particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome disneico agudo (SDA), enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT), fibrosis quística (FQ), sepsis y
5 síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), insuficiencia multiorgánica (IMO, DMOS), enfermedades intestinales inflamatorias (EII, enfermedad de Crohn, colitis), bronquitis crónica, bronquiolitis, asma, rinitis, artritis reumatoide, enfermedades cutáneas y oculares inflamatorias, arteriosclerosis y enfermedades cancerosas.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la
10 invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es un objeto adicional de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

15 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de compuestos según la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es un objeto adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas,
20 que usa una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Son por tanto un objeto adicional de la presente invención fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de
25 las enfermedades anteriormente citadas. Se citan como principios activos de combinación

adecuados, por ejemplo y preferiblemente:

- compuestos inhibidores de la cascada de transducción de señal, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de cinasa, particularmente del grupo de inhibidores de tirosina cinasa y/o serina/treonina cinasa;
- 5 • compuestos que inhiben la descomposición y remodelación de la matriz extracelular, por ejemplo y preferiblemente, inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP), particularmente inhibidores de estromelisina, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (a este respecto sobre todo de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) así como de metaloelastasa (MMP-12);
- 10 • nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- estimulantes de la guanilato ciclasa soluble independientes de NO pero dependientes de hemo como los compuestos descritos particularmente en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- 15 • activadores de la guanilato ciclasa soluble independientes de NO y de hemo como los compuestos descritos particularmente en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- análogos de prostaciclina como, por ejemplo y preferiblemente, iloprost, beraprost, treprostínilo o epoprostenol;
- 20 • compuestos que inhiben la epóxido hidrolasa soluble (sEH) como, por ejemplo, *N,N*-díciclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-ilureido)dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}urea;
- compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón como, por ejemplo y preferiblemente, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
- 25

- compuestos que inhiben la descomposición de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE-5 como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;
- 5 • agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas;
- principios activos reductores de la presión sanguínea, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE,
- 10 inhibidores de vasopectidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, inhibidores de cinasa rho así como diuréticos;
- agentes de acción broncodilatadora, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de agonistas de receptor adrenérgico beta como, particularmente, albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, formoterol o salmeterol, o del grupo de anticolinérgicos como, particularmente, bromuro de ipratropio;
- 15 • agentes de acción antiinflamatoria, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de glucocorticoides como, particularmente, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona; y/o
- 20 • principios activos modificadores del metabolismo de grasas, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa como, por ejemplo y preferiblemente, inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP,
- 25 agonistas de PPAR- α , PPAR- γ y/o PPAR- δ , inhibidores de la absorción de colesterol,

inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos según la invención se utilizan en combinación con un inhibidor de cinasa como, por ejemplo y
5 preferiblemente, bortezomib, canertinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, lonafarnib, pegaptinib, pelitinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, tandutinib, tipifarnib, vatalanib, fasudilo, lonidamina, leflunomida, BMS-3354825 o Y-27632.

Se entiende por agentes de acción antitrombótica preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias
10 profibrinolíticas.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos como, por ejemplo y preferiblemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos
15 según la invención en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferiblemente, ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferiblemente, tirofibán o abciximab.

20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferiblemente, rivaroxabán, DU-176b, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos

según la invención en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de vitamina K como, por ejemplo y
5 preferiblemente, cumarina.

Se entiende por agentes reductores de la presión sanguínea preferiblemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, inhibidores
10 de cinasa rho, así como diuréticos.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueante de receptores alfa 1 como, por ejemplo y
15 preferiblemente, prazosina.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueante de receptor beta como, por ejemplo y preferiblemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol,
20 bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII como, por ejemplo y
25 preferiblemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE como, por ejemplo y preferiblemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de endotelina como, por ejemplo y preferiblemente, bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y
10 preferiblemente, aliskirén, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides como, por ejemplo y preferiblemente, espironolactona o eplerenona.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos
15 según la invención en combinación con un inhibidor de cinasa rho como, por ejemplo y preferiblemente, fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A o BA-1049.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético como, por ejemplo y preferiblemente,
20 furosemida.

Se entiende por agentes modificadores del metabolismo de grasas preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa como inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR- α , PPAR- γ y/o PPAR- δ , inhibidores de la
25 absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción

de ácido biliar, inhibidores de lipasa así como antagonistas de lipoproteína (a).

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de CETP como, por ejemplo y preferiblemente, torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).

5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de receptor tiroideo como, por ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirom (CGS 26214).

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de
10 estatinas como, por ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno como, por ejemplo y preferiblemente, BMS-188494 o TAK-475.

15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferiblemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y
20 preferiblemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR- γ como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos
25 según la invención en combinación con un agonista de PPAR- δ como, por ejemplo y

preferiblemente, GW 501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol como, por ejemplo y preferiblemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo y preferiblemente, orlistat.

10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico como, por ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar como, por ejemplo y preferiblemente, inhibidores de ASBT (=IBAT) como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) como, por ejemplo y preferiblemente, gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

20 Son un objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

Los compuestos según la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Con este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o prótesis endovascular.

25 Para estos modos de administración, los compuestos según la invención pueden

administrarse en formas de administración adecuadas.

Para administración oral, son adecuadas formas de administración funcionales según el estado de la técnica para suministro rápido y/o modificado de los compuestos según la invención, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos, (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con revestimientos gastrorresistentes o de disgregación retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas de desintegración rápida en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede darse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o incluyendo una resorción (por ejemplo, por vía inhalativa, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuados como formas de administración, entre otros, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para los demás modos de administración, son adecuados, por ejemplo, formas farmacéuticas por inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones auriculares, oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, apósitos), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, particularmente oral, intravenosa e inhalativa.

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración indicadas. Esto puede darse de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

En general, se ha mostrado ventajoso en administración parenteral administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg.

A pesar de ello, puede ser necesario apartarse de las cantidades citadas, ciertamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparado y punto o intervalo temporal en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior citado. En caso de administración de grandes cantidades, puede ser recomendable repartir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

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

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso,

a menos que se indique otra cosa; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen, a menos que se indique otra cosa.

A. Ejemplos

5 Abreviaturas

	ac.	acuoso, solución acuosa
	c	concentración
	cat.	catalítico
	CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
10	TLC	cromatografía en capa fina
	DCI	ionización química directa (en EM)
	dest.	destilado
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
15	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d.t.	del teórico (en rendimiento)
	ee	exceso enantiomérico
	ent	enantiómero puro, enantiómero
20	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
	CG-EM	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
	h	hora(s)
25	HATU	hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> - tetrametiluronio

67

	HPLC	cromatografía líquida de alta presión/alta resolución
	conc.	concentrado
	CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
5	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MPLC	cromatografía líquida de media presión
	EM	espectrometría de masas
	MTBE	metil- <i>terc</i> -butiléter
10	RMN	espectrometría de resonancia nuclear
	Ph	fenilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
	cuant.	cuantitativo (en rendimiento)
	rac	racémico, racemato
15	TA	temperatura ambiente
	T _R	tiempo de retención (en HPLC)
	P.f.	punto de fusión
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
20	TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectrometría ultravioleta
	v/v	relación de volumen a volumen (de una solución)

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

25 Procedimiento 1 (CG-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min $\rightarrow$ 310°C (mantener 3 min).

Procedimiento 2 (HPLC analítica):

- 5 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70%)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B $\rightarrow$ 0,5 min 2% de B $\rightarrow$ 4,5 min 90% de B $\rightarrow$ 9,0 min 90% de B $\rightarrow$ 9,2 min 2% de B $\rightarrow$ 10 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (HPLC analítica):

- 10 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70%)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B $\rightarrow$ 0,5 min 2% de B $\rightarrow$ 4,5 min 90% de B $\rightarrow$ 6,5 min 90% de B $\rightarrow$ 6,7 min 2% de B $\rightarrow$ 7,5 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

- 15 Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 0,1 min 90% de A $\rightarrow$ 1,5 min 10% de A $\rightarrow$ 2,2 min 10% de A; flujo: 0,33 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

- 20 Procedimiento 5 (CL-EM):

- Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 0,1 min 90% de A $\rightarrow$ 3,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,01 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.
- 25

Procedimiento 6 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,0 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 2,5 min 30% de A $\rightarrow$ 3,0 min 5% de A $\rightarrow$ 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (HPLC preparativa/EM):

Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; instrumento de HPLC: Agilent 1100, conexión de dos columnas; automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 μ m; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100% de A $\rightarrow$ 0,2 min 95% de A $\rightarrow$ 1,8 min 25% de A $\rightarrow$ 1,9 min 10% de A $\rightarrow$ 2,0 min 5% de A $\rightarrow$ 3,2 min 5% de A $\rightarrow$ 3,21 min 100% de A $\rightarrow$ 3,35 min 100% de A; estufa: 40°C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 2 min 65% de A $\rightarrow$ 4,5 min 5% de A $\rightarrow$ 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CL-EM):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A $\rightarrow$ 1,2 min 5% de A $\rightarrow$ 2,0 min 5% de A; flujo: 0,40 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210-400 nm.

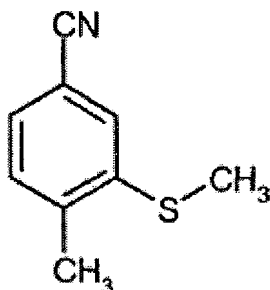
Procedimiento 10 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Micro MS con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A $\rightarrow$ 3,0 min 10% de A $\rightarrow$ 4,0 min 10% de A $\rightarrow$ 4,01 min 100% de A (flujo 2,5 ml/min) $\rightarrow$ 5,00 min 100% de A; estufa: 50°C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

4-Metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo



Procedimiento A:

Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (3000 mg, 22,2 mmol) y metanotiolato de sodio (1572 mg, 20,2 mmol) en DMF (30 ml), se mezclaron con carbonato de potasio (6973 mg, 50,5 mmol) y se agitó durante una noche a reflujo. Se concentró después la preparación, se suspendió el residuo en cloruro de metileno/metanol (10:1) y se separó por filtración el carbonato de potasio no soluble en la misma. Se concentró de nuevo el filtrado y se sometió a cromatografía el residuo en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 2,51 g (64% d.t.) del compuesto deseado.

Procedimiento B:

Se llevó a cabo la reacción con la ayuda de solución de hipoclorito sódico. Se dispuso 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (200 g, 1479,9 mmol) en DMF (1,5 l), se calentó a 40°C y se mezcló

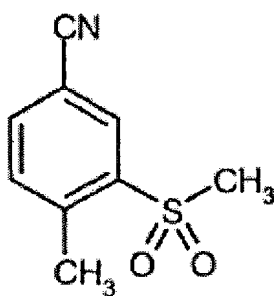
en porciones (de aprox. 25 g cada una) con metanotiolato de sodio (en total 126,8 g, 1627,9 mmol). Durante la adición, subió la temperatura a 100°C. Se agitó la mezcla de reacción en primer lugar durante 1,5 h a 175°C de temperatura de baño y entonces durante una noche a temperatura ambiente. Se vertió la preparación después en agua (7,5 l) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (1875 ml respectivamente). Se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro de sodio (1875 ml), se concentraron en rotavapor y se sometió a cromatografía el residuo en gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo 95:5, aprox. 30 l). Después de retirar el disolvente del rotavapor y secar a alto vacío, se obtuvieron 172 g (71% d.t.) del compuesto deseado.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,25$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 163,0 (100) $[M]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,30 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

Ejemplo 2A

4-Metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Procedimiento A:

Se disolvió 4-metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (14050 mg, 80,1 mmol; ejemplo 1A) en diclorometano (700 ml), se enfrió a 0°C y se mezcló lentamente con ácido 3-cloroperbenzoico (50923 mg, 206,6 mmol). A continuación, se agitó en primer lugar durante 40 min a 0°C y entonces durante una noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración el ácido 3-clorobenzoico precipitado, se lavó el filtrado con lejía de sosa 1 N, se secó la fase orgánica

sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1, 1:2). Se obtuvieron 13,65 g (81% d.t.) del compuesto deseado.

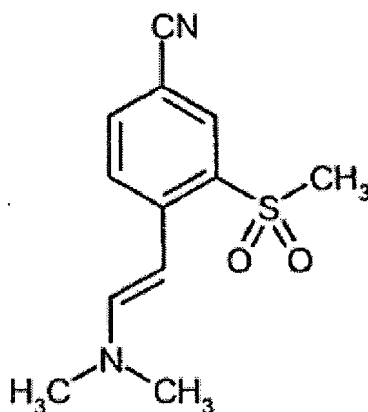
Procedimiento B:

5 Se disolvió ácido 3-cloroperbenzoico (2501 g, 10144,4 mmol) en 27,2 l de diclorometano, se enfrió a 10°C y se mezcló en porciones con 4-metil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (552 g, 3381,5 mmol; ejemplo 1A). Después de terminada la adición, se agitó durante 5 h a TA. Se separó por filtración con succión el ácido 3-clorobenzoico precipitado y se lavó después el sólido con diclorometano (3 l). Se agitaron los filtrados
10 combinados con lejía de sosa 1 N (15 l), se filtró la mezcla y se separó la fase orgánica. Se agitó esta de nuevo con lejía de sosa 1 N (15 l), se separó de la lejía de sosa, se secó y se concentró en rotavapor. Se suspendió el residuo en dietiléter (4 l), se agitó durante 10 min y entonces se filtró. Se lavó después el sólido con algo de dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 613 g (93% d.t.) del compuesto deseado.

15 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,59$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 195,0 (100) $[M]^+$
RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,30 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,58 (s a, 1H).

Ejemplo 3A

4-[2-(Dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Procedimiento A:

Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron 4-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (13000 mg, 66,6 mmol; ejemplo 2A) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (10315 mg, 86,6 mmol) durante 14 h a 140°C en DMF (200 ml). Para completar la reacción, se añadió después otra vez 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3967 mg, 33,3 mmol) y se agitó otras 24 h a 140°C. Se retiró la DMF entonces en rotavapor y se hizo reaccionar el residuo sin purificación adicional en la etapa sucesiva.

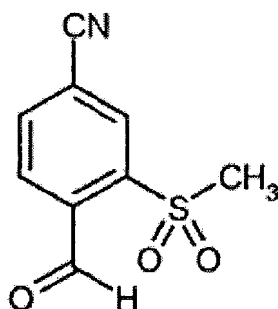
Procedimiento B:

Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso 4-metil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (612 g, 3134,6 mmol; ejemplo 2A) en DMF (6,12 l), se mezcló con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (859 g, 7209,5 mmol) y se agitó durante 7 h a 140°C. Se vertió la mezcla de reacción entonces en 35 l de solución de cloruro de sodio al 10% y se extrajo dos veces respectivamente con 10 l de acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución saturada de cloruro de sodio (5 l), se secaron, se concentraron en rotavapor y se secó el residuo durante una noche a alto vacío. De este modo, se obtuvieron 1098 g (98% d.t.) del compuesto deseado.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 8,95$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 250,0 (10) $[M]^+$.

Ejemplo 4A

4-Formil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

Procedimiento A:

Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (16666 mg, 66,6 mmol; ejemplo 3A) en agua/THF (1 :1, 500 ml), se mezcló con peryodato de sodio (42722 mg, 199,7 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se separó por filtración el sólido precipitado y se lavó después con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvieron 4,6 g (33% d.t.) del compuesto deseado.

Procedimiento B:

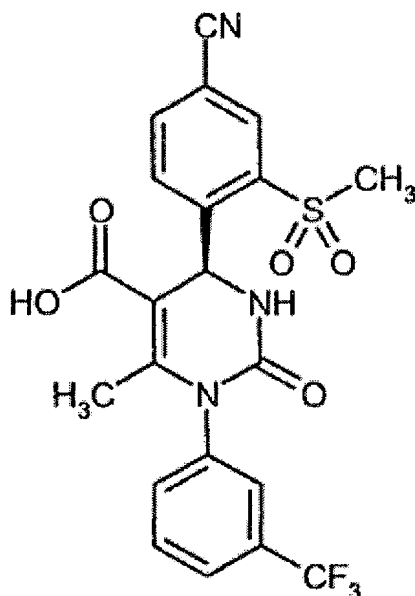
Se dispuso 4-[2-(dimetilamino)etenil]-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (1098 g, 3070,5 mmol; ejemplo 3A) en THF/agua (1:1, 13,8 l), se mezcló con peryodato de sodio (1970 g, 9211,4 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se separó por filtración con succión el sólido precipitado y se lavó después con acetato de etilo (17 l). Se mezclaron los filtrados combinados con agua (17 l) y se separó la fase acuosa después de realizada la extracción. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (8,5 l) y solución saturada de cloruro de sodio (8,5 l), se secó entonces y se concentró en rotavapor. Se realizó la purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo 9:1, 60 l). Se concentraron las fracciones de producto, se suspendió el residuo en éter de petróleo, se separó entonces por filtración con succión y se secó el sólido a alto vacío durante una noche. De este modo, se obtuvieron 436 g (65% d.t.) del compuesto deseado.

CG-EM (procedimiento 1): T_R = 6,89 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 191,1 (15) $[M-18]^+$, 161,0 (100).

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,57 (s, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 5A

Ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



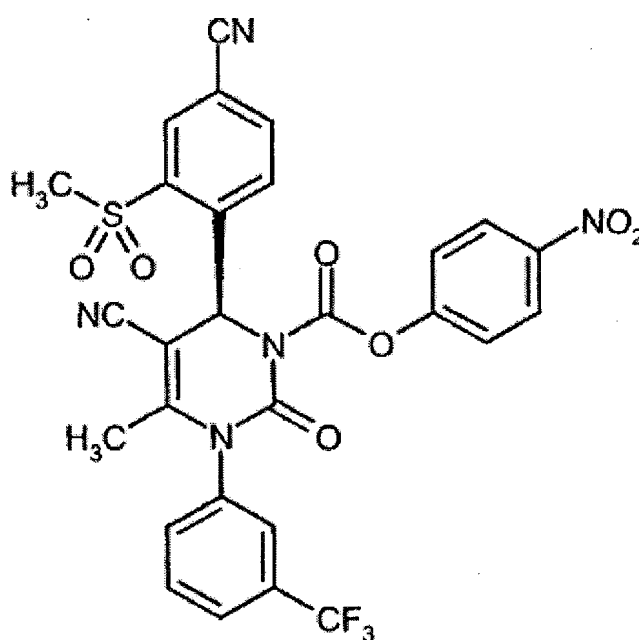
- 5 Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (800 mg, 1,54 mmol; ejemplo 4) y morfolina (1,5 eq., 201 mg, 2,31 mmol) en THF seco (25 ml) a TA. Se desgasificó varias veces la mezcla de reacción (vacío seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 89 mg, 0,077 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 90 min a TA (control por HPLC). Se concentró entonces la mezcla de reacción y se recogió el residuo en acetato de etilo (500 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml), con agua (50 ml) y con solución concentrada de sal común (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el
- 10 residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 µm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo un sólido amorfo incoloro (696 mg, 86% de pureza, 81% d.t.).
- 15

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,15$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 480,1 (100) $[M+H]^+$;
EM (ESIneg): m/z (%) = 478,1 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,14 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 7,14 (d, 1H),
7,72 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 12,64 (s a, 1H).

5 Ejemplo 6A

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo



Se suspendieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-

10 (trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (1,00 g, 2,17 mmol; ejemplo 6) y trietilamina (659 mg, 6,52 mmol) junto con una punta de espátula de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en diclorometano (8,3 ml). A continuación, se añadió éster 4-nitrofenílico de ácido clorofórmico (875 mg, 4,34 mmol). Se agitó después la solución generada durante 5 min a temperatura ambiente y se mezcló entonces con agua (1 ml). Además, se añadió tolueno (7 ml) al contenido
15 del matraz, y se concentró la preparación a vacío. Se sometió a cromatografía el residuo en gel de sílice (fase móvil: diclorometano). Se agitaron las fracciones de producto concentradas en

etanol (20 ml) y se separó por filtración con succión el sólido resultante. Se obtuvo así el compuesto diana (559 mg, 39% d.t.).

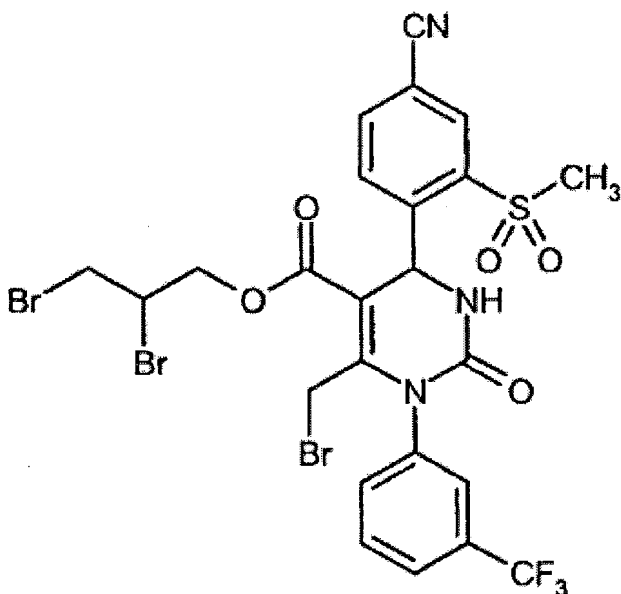
HPLC (procedimiento 3): T_R = 4,92 min (94%); EM (ESIpos): m/z (%) = 626,3 (18) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,88 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d, 2H),

5 7,78-8,22 (m, 5H), 8,24 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

Ejemplo 7A

(rac)-6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de 2,3-dibromopropilo



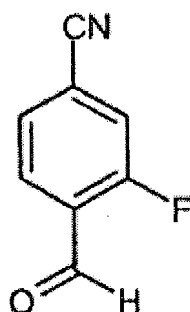
10 Se añadió gota a gota a 0°C una solución de bromo (335,6 mg, 2,1 mmol, 2,1 eq) en cloroformo (2 ml) a una solución de éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (ejemplo 3; 519 mg, 1,0 mmol) en cloroformo (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. Después, el control de HPLC mostró conversión completa. Se diluyó la mezcla con
15 diclorometano (50 ml) y a continuación se lavó con solución acuosa de sulfito de sodio al 10% (2 x 50 ml), así como solución acuosa saturada de sal común (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se

obtuvo un sólido como producto bruto (880 mg, cuant., pureza de aprox. 94% según CL-EM), que se volvió a hacer reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,79$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 759,8 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 714,9 (90), 758,0 (100) $[M-H]^-$.

5 Ejemplo 8A

3-Fluoro-4-formilbenzonitrilo



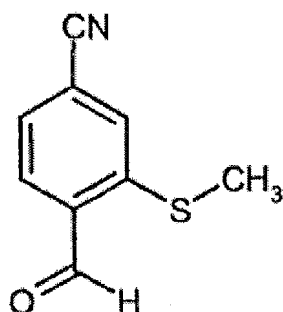
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se disolvieron 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (121 g, 895 mmol) y dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (245 g, 2,06 mol) en DMF (1,8 l) y se agitó durante una noche a reflujo. Se vertió el contenido del matraz después en agua (2 l), se extrajo dos veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución saturada de sal común. Se concentró la fase orgánica y se disolvió otra vez el residuo en THF/agua (1:1, 2,7 l). Se mezcló con peryodato de sodio (503 g, 2,35 mol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separó entonces del sedimento precipitado, se obtuvo el precipitado y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas reunidas una vez con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron y se concentraron hasta un aceite. Se purificó éste mediante cromatografía en columna con gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo/diclorometano 6:4, entonces 4:6 y por último diclorometano puro). Se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 28,0 g (20% d.t.) del compuesto diana en forma de un sólido cristalino blanco.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 3,63$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 149,0 (48) $[M]^+$, 150,0 (5) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,89$ (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 10,24 (s, 1H).

Ejemplo 9A

5 4-Formil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo

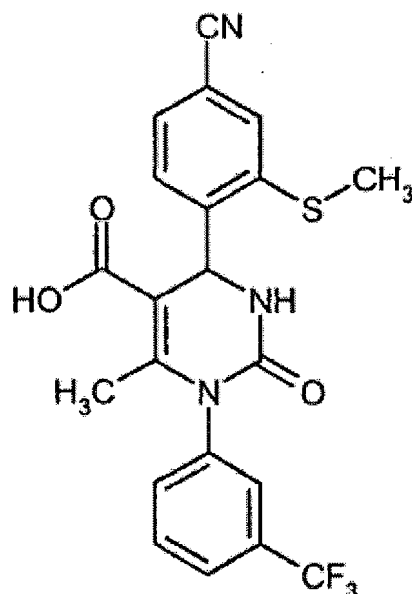


Se disolvió 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (2,00 g, 13,4 mmol; ejemplo 8A) en DMSO (27 ml) y se mezcló con enfriamiento en baño de hielo con metanotiolato de sodio (1,50 g, 21,5 mmol). Se agitó después durante 45 min y se diluyó entonces con agua (100 ml). Se separó por filtración con succión el producto así precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvieron 1,36 g (51% d.t.) del compuesto diana en forma de un sólido cristalino amarillo.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,90$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 177,0 (100) $[M]^+$, 178,0 (11) $[M+H]^+$.

Ejemplo 10A

15 Ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

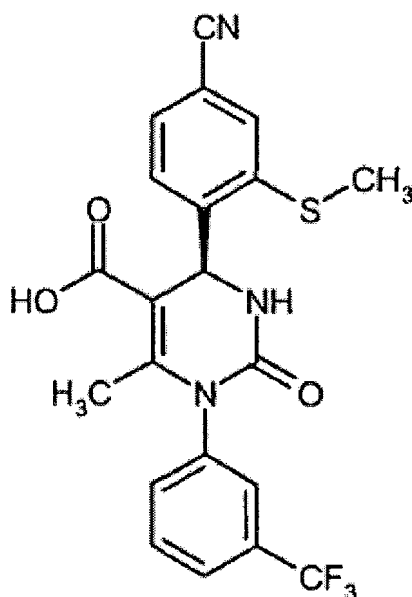


Se disolvió éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (750 mg, 1,54 mmol; ejemplo 39) en THF (10 ml) y se mezcló con morfolina (201 mg, 2,308 mmol). Se saturó la solución de reacción con argón (30 min de paso de argón). A continuación, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,47 mg, 0,006 mmol) y se agitó la mezcla durante una noche a TA. Ya que después del control por HPLC se observaba sólo una baja conversión, se añadió otra vez tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,47 mg, 0,006 mmol) y se agitó otras 3 h a TA. Se filtró entonces el contenido del matraz por tierra de diatomeas y se lavó después el residuo con THF. Se concentró el filtrado a vacío y se recrystalizó el residuo con dietiléter (15 ml). Se separaron los cristales por filtración con succión y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 663 mg (96% d.t.) del compuesto diana.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,10$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 448,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 446,3 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 11A

Ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



Se separó ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (663 mg, 1,48 mmol; ejemplo 10A) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-D-leucindiciclopropimetilamida); dimensiones de columna: 670 mm x 40 mm; preparación de muestra: se disolvió la muestra en 20 ml de metanol/acetato de etilo 1:3; volumen de inyección: 15 ml; elución en gradiente: acetato de etilo (100%) → metanol (100%); flujo: 80 ml/min; temperatura: 25°C; detección: 260 nm]. Se obtuvieron 279 mg (84% d.t., 96% de ee) del enantiómero 4S en forma de un sólido incoloro amorfo.

HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,15$ min.

EM (DCI / NH_3): $m/z = 448,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

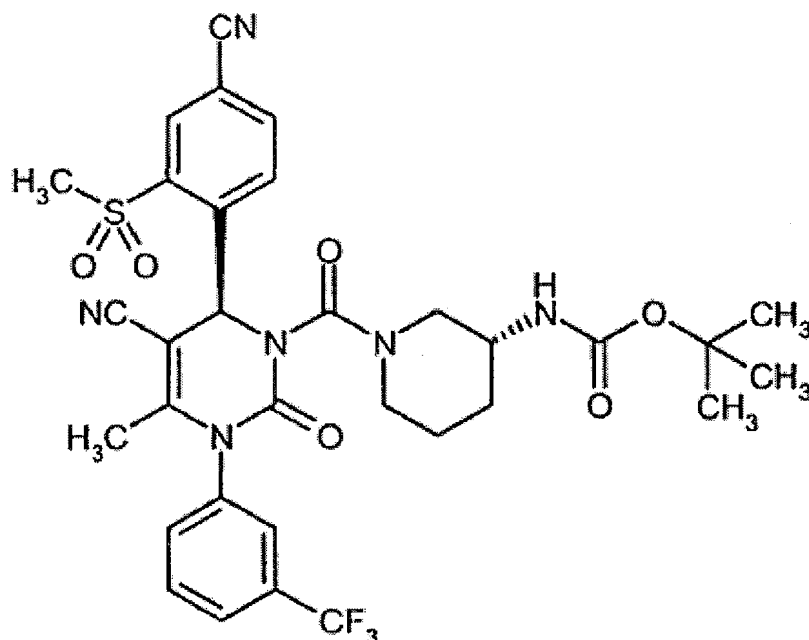
RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,07$ (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 5,80 (d, 1H), 7,62-7,83 (m, 7H), 8,02 (d, 1H).

Valor del poder rotatorio: $[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = +14.0^\circ$ ($c = 0,210$ en DMF).

Ejemplo 12A

[(3*R*)-1-[[[(6*S*)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-

3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (ejemplo 6A; 100 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (1,25 ml) y se mezcló con agitación con (3R)-piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (96,1 mg, 0,48 mmol). Se agitó durante una noche a TA. Se purificó entonces la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 μ m; eluyente A: agua con 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B $\rightarrow$ 2 min 10% de B $\rightarrow$ 9 min 90% de B $\rightarrow$ 12 min 90% de B $\rightarrow$ 12,1 min 10% de B $\rightarrow$ 15 min 10% de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 81 mg (74% d.t.) del compuesto diana.

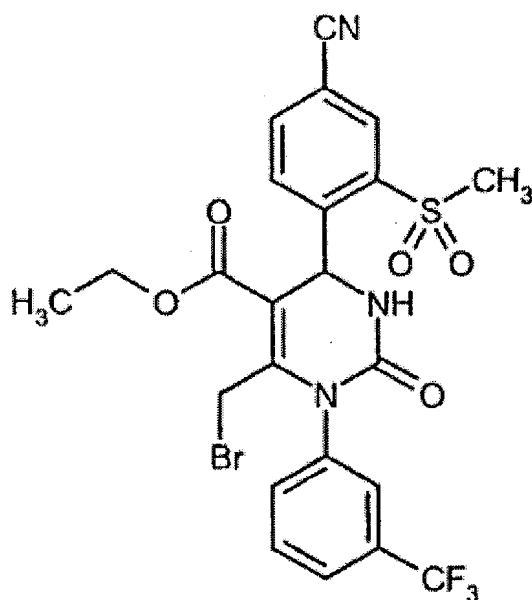
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,90 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 709,1 (35) $[M+Na]^+$.

Ejemplo 13A

(rac)-6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-

tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



Se disolvió (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 115; 3,00 g, 5,62 mmol) en cloroformo (49,9 ml) y se enfrió la solución en baño de hielo a 0°C. Se añadió entonces gota a gota bromo (987 mg, 6,18 mmol). Se eliminó después el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA. A continuación, se mezcló con solución de tiosulfato de sodio (50 ml), se separó la fase orgánica, se secó ésta sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se agitó el residuo en dietiléter, se separó el sólido por filtración con succión y se lavó con agua. Se obtuvieron 2,96 g (90% d.t.) del compuesto diana en forma de un sólido cristalino amarillo.

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,73 min.

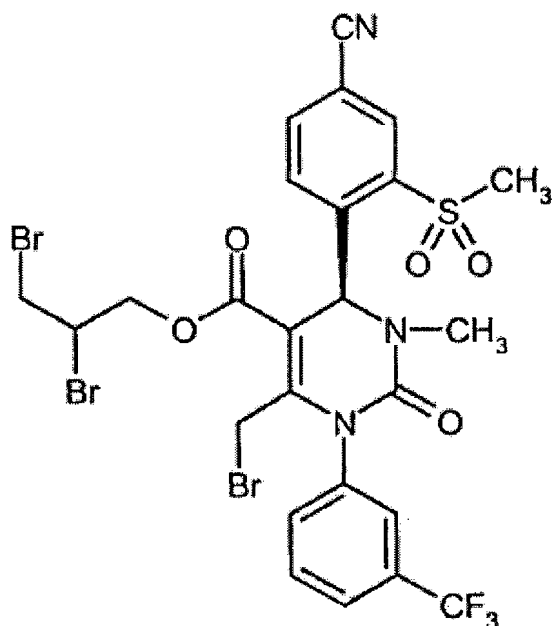
EM (ESIpos): m/z (%) = 586 (57), 588 (62) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,97 (t, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,94-4,09 (c, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,70-7,95 (m, 4H), 8,07 (s a, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,42 (s, 1H).

Ejemplo 14A

(4S)-6-(Bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-

1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de 2,3-dibromopropilo

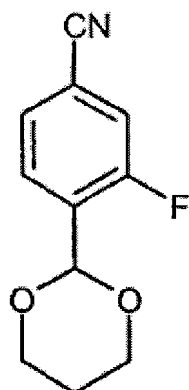


Se añadió gota a gota a 0°C una solución de bromo (320,8 mg, 2,0 mmol, 2,1 eq.) en cloroformo (5 ml) a una solución de éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (510 mg, 0,96 mmol) en cloroformo (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA. El control de HPLC mostró después conversión completa. Se diluyó la mezcla con diclorometano (100 ml) y se lavó a continuación con una solución acuosa de sulfito de sodio al 10% (2 x 50 ml) y una solución acuosa saturada de sal común (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvo un sólido como producto bruto (803 mg, cuant.), que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,50$ min; ES (ESIpos): m/z (%) = 773,7 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplo 15A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo



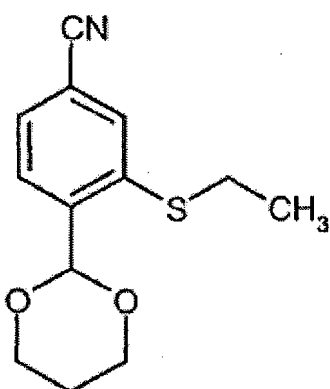
Se dispusieron 4-ciano-2-fluorobenzaldehído (65 g, 436 mmol) y 1,3-propanodiol (36,5 g, 479 mmol; 1,1 eq.) junto con ácido toluenosulfónico monohidratado (1,66 g, 8,72 mmol; 0,02 eq.) en tolueno (1000 ml) y se agitó durante 6 h en separador de agua a la temperatura de ebullición. Se lavó entonces la mezcla de reacción con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 x 300 ml) y solución saturada de sal común (3 x 300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (92 g, cuant.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,49$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 206,1 (100) $[M-H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,46 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,15 (dd, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (m, 1H).

Ejemplo 16A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(etilsulfanil)benzonitrilo



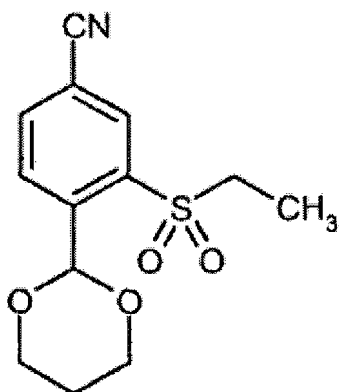
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (4,14 g, 20 mmol) y metanotiolato de sodio (1,68 g, 20 mmol; 1 eq.) en DMF (100 ml). Se añadió a TA carbonato de potasio (6,91 g, 50 mmol; 2,5 eq.) y se agitó la mezcla durante 5 h a 100°C. El control de TLC mostró entonces reacción completa. Se concentró y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (4,8 g, 97% d.t.).

EM (DCI/NH₃): m/z = 266,1 [M+NH₃]⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (t, 3H), 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,10 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,85 (m, 1H).

Ejemplo 17A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo



Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(etilsulfanil)benzonitrilo (1060 mg, 4,25 mmol) en diclorometano (45 ml). Se añadió en porciones a 0°C MCPBA (2641 mg, 15,3 mmol; 3,6 eq.). Se calentó lentamente a TA y se agitó posteriormente durante 16 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml), a continuación se lavó con solución acuosa de carbonato de sodio al 5% (6 x 50 ml) y solución saturada de sal común (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró. El producto obtenido (1230 mg, cuant., 100% de pureza según CL-EM) se hizo reaccionar posteriormente como tal.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,97$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 208,0 (100), 282,1 (20)

$[M+H]^+$

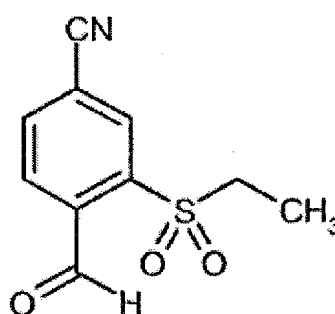
EM (DCI / NH_3): m/z (%) = 282,0 (15) $[M+H]^+$, 299,1 (100) $[M+NH_4]^+$

RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1,13 (t, 3H), 1,50 (d, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,40 (c, 2H),

4,00 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,25 (m, 1H).

Ejemplo 18A

3-(Etilsulfonil)-4-formilbenzonitrilo



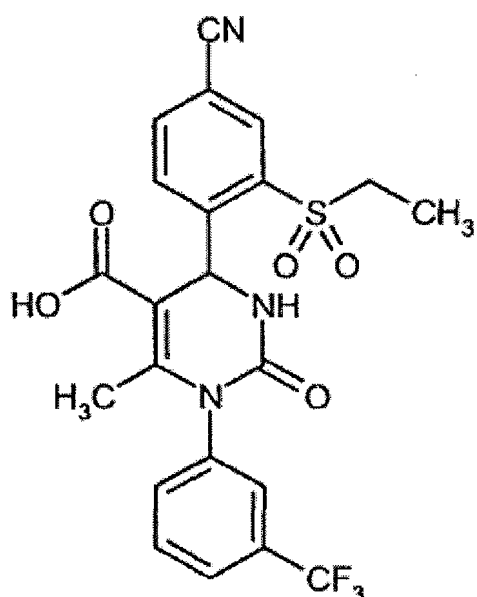
Se calentaron a 165°C 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(etilsulfonil)benzonitrilo (1230 mg, 4,4 mmol)

y 4-toluenosulfonato de piridinio (814 mg, 3,3 mmol; 0,75 eq.) en acetona/agua (1:1, 20 ml) en un microondas Emrys con agitación durante 7 min. Se añadió entonces la mezcla de reacción a agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo 6 x 50 ml). Se lavaron a continuación las fases orgánicas reunidas con solución saturada de sal común (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano $\rightarrow$ ciclohexano/acetato de etilo 3:2). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (0,89 g, 90% d.t.).

RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1,22 (t, 3H), 3,65 (c, 2H), 8,10 (m, 2H), 8,40 (m, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 19A

Ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (1300 mg, 2,44 mmol) y morfolina (1,5 eq., 318 mg, 3,66 mmol) en THF
 5 secado (65 ml) a TA. Se desgasificó la mezcla de reacción varias veces (vacío seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 141 mg, 0,122 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla y se recogió el residuo en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 0,1 N (2 x 40 ml) y con solución saturada de
 10 sal común (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se mezcló el residuo con metanol (10 ml). Se separó por filtración con succión el producto precipitado y se lavó con metanol (2 x 5 ml). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (1120 mg, 93% d.t.).

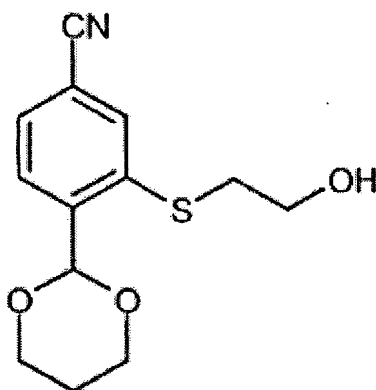
CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,76$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 494,1 (100) $[M+H]^+$;

15 EM (ESIneg): m/z (%) = 492,1 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,70 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 6,21 (d a, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,10 (d a, 1H), 8,30-8,35 (m, 2H), 12,65 (s a, 1H).

Ejemplo 20A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfanil]benzonitrilo

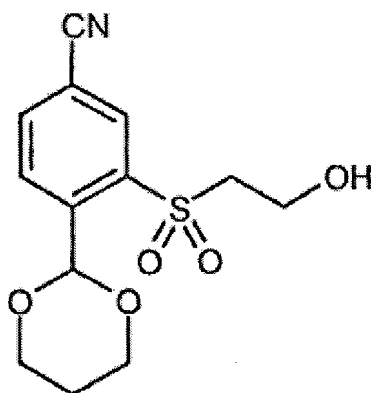


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (2,07 g, 10 mmol; 1,1 eq.) y 2-mercaptoetanol (0,71 g, 9,1 mmol; 1 eq.) en DMF (50 ml). Se añadió a TA carbonato de potasio (3,14 g, 22,7 mmol; 2,5 eq.) y se agitó la mezcla durante 1 h a la temperatura de ebullición. El control de TLC mostró entonces conversión completa. Se concentró y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (2,33 g, 88% d.t.).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,55 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,00 (t, 1H), 5,70 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 1H).

Ejemplo 21A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzonitrilo



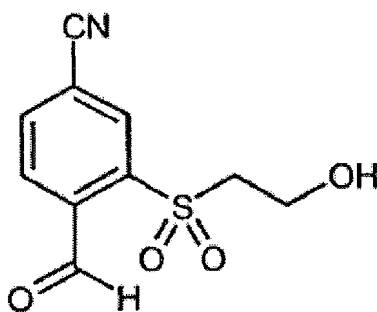
Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzonitrilo (2000 mg, 7,55 mmol) en diclorometano (60 ml). Se añadió a 0°C en porciones MCPBA (4460 mg, 18,1 mmol; 2,4 eq.). Se calentó lentamente a TA y se agitó posteriormente durante 16 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml), se lavó a continuación con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5% (4 x 50 ml), así como solución saturada de sal común (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró. El producto obtenido (2,25 g, cuant., 100% de pureza según CL-EM) se hizo reaccionar posteriormente como tal.

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,17$ min; EM (ESIpos): $m/z = 298 [M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,50$ (d, 1H), 2,05 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,70 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,90 (t, 1H), 6,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H).

Ejemplo 22A

3-[(2-Hidroxietil)sulfonil]-4-formilbenzonitrilo



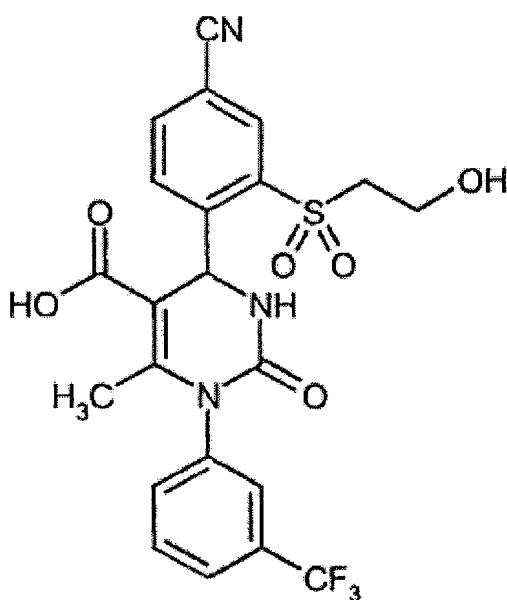
Se calentaron a 165°C 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-[(2-hidroxietil)sulfonil]benzonitrilo (1970 mg,

6,6 mmol) y 4-toluenosulfonato de piridinio (1249 mg, 4,97 mmol; 0,75 eq.) en acetona/agua (1:1, 30 ml) en un microondas Emrys con agitación durante 5 min. Se añadió entonces la mezcla de reacción a agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas reunidas a continuación con solución saturada de sal común (2 x 50 ml), se
5 secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se reextrajo la solución de lavado de sal común con acetato de etilo para elevar el rendimiento. Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido (1,57 g, 99% d.t.).

EM (DCI / NH₃): m/z = 257,1 [M+NH₄]⁺.

Ejemplo 23A

10 Ácido (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-
15 tetrahidropirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,273 mmol) y morfolina (1,5 eq., 35,6 mg, 0,409 mmol) en THF secado (4 ml) a TA. Se desgasificó la mezcla de reacción varias veces (vacío seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector

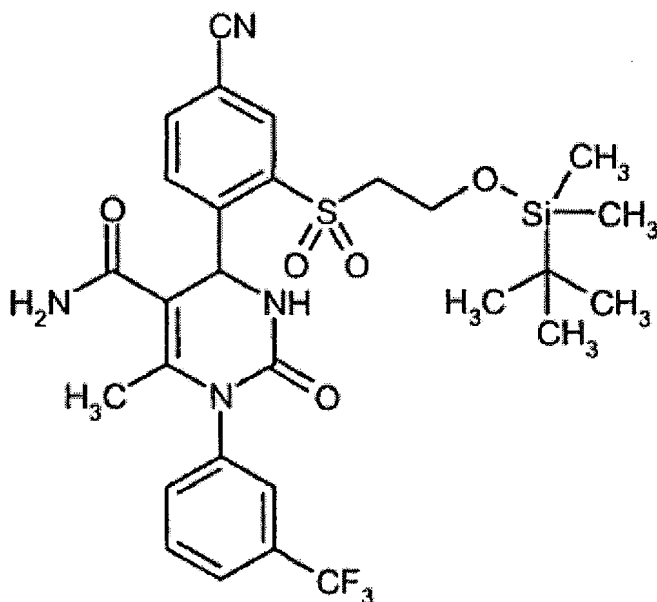
tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 15,8 mg, 0,014 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla y se suspendió el residuo en acetato de etilo (60 ml). Se lavó la fase orgánica consecutivamente con solución saturada de cloruro de amonio (3 x 20 ml), agua (20 ml) y solución saturada de sal común (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (60 mg, 43% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,04$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 510,1 (100) $[M+H]^+$;

EM (ESIneg): m/z (%) = 508,1 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 24A

(rac)-4-{2-[(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)sulfonil]-4-cianofenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



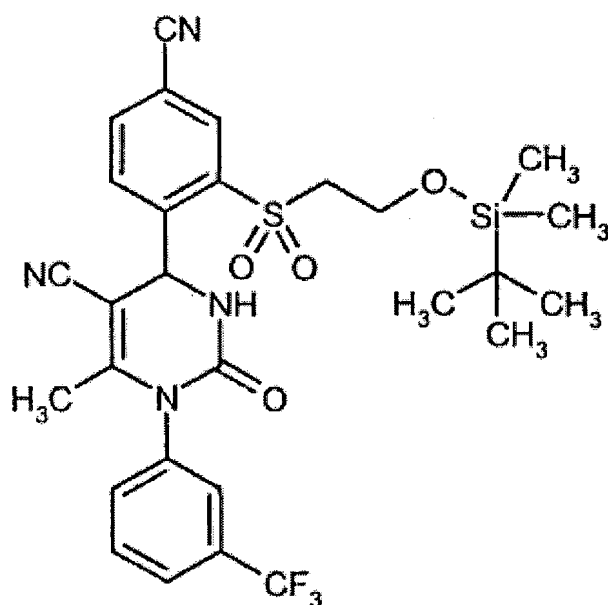
Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxietilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-trifluorometil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (600 mg, 1,18 mmol) en DMF (40 ml). Se añadió a 0°C imidazol (803 mg, 11,8

mmol; 10 eq.) seguido de cloruro de *terc*-butil(dimetil)sililo (1245 mg, 8,26 mmol; 7 eq.). Se calentó lentamente a TA y se agitó posteriormente durante 16 h. Se concentró entonces la mezcla de reacción a alto vacío, se recogió el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lavó la fase orgánica con solución de cloruro de amonio (3 x 50 ml) y solución saturada de sal común (50 ml). Se secó la fase orgánica a continuación sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido como producto bruto (740 mg, cuant.), que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,69$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 623,2 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplo 25A

- 10 (rac)-4-{2-[(2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)sulfonil]-4-cianofenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



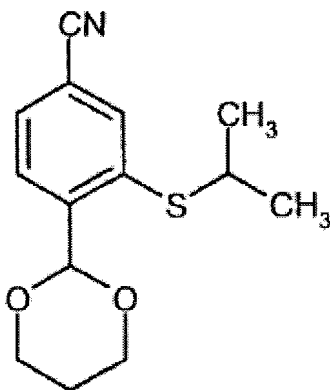
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (rac)-4-{2-[(2-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)sulfonil]-4-cianofenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (740 mg, 1,18 mmol) en THF seco (30 ml), se mezcló con hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiitrietilamonio (reactivo de Burgess; 1,699 g, 7,13 mmol; 6 eq.) y se agitó la mezcla a TA. El control de HPLC mostró después de 75 min conversión

completa. Se recogió entonces la mezcla de reacción en acetato de etilo (150 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de sal común (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (550 mg, 77% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,96$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 605,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 560,2 (100), 603,3 (50) $[M-H]^-$.

Ejemplo 26A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfanil)benzonitrilo

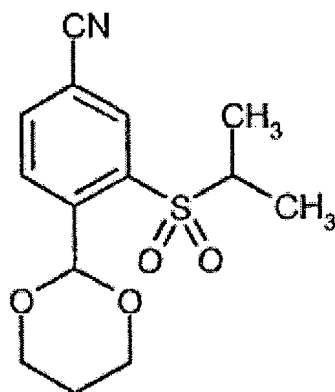


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (5,51 g, 27 mmol) y 2-propanotiolato de sodio (2,90 g, 26,6 mmol, 90% de pureza; 1 eq.) en DMF (125 ml). Se añadió a TA carbonato de potasio (9,19 g, 66,5 mmol; 2,5 eq.) y se agitó la mezcla durante 4 h a 100°C. El control de TLC mostró entonces conversión completa. Se concentró la mezcla de reacción y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (6,72 g, 96% d.t.).

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,25 (d, 6H), 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,95 (m, 1H).

Ejemplo 27A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfonil)benzonitrilo



Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfanil)benzonitrilo (1090 mg, 4,14 mmol) en diclorometano (40 ml). Se añadió en porciones a 0°C MCPBA (2449 mg, 9,9 mmol; 2,4 eq.).

- 5 Se calentó lentamente a TA y se agitó posteriormente durante 16 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con diclorometano (150 ml), a continuación se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), solución acuosa de carbonato de sodio al 5% (5 x 50 ml) así como solución saturada de sal común (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró. Se hizo reaccionar el producto así obtenido (1,17 g, 96%, 89% de pureza
- 10 según CL-EM) sin purificación adicional.

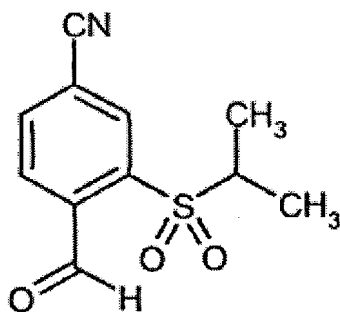
CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,63$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 240,3 (100), 296,3 (40)

$[M+H]^+$

EM (DCI / NH_3): m/z (%) = 296,1 (25) $[M+H]^+$, 313,1 (100) $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 28A

- 15 4-Formil-3-[(1-metiletil)sulfonil]benzonitrilo

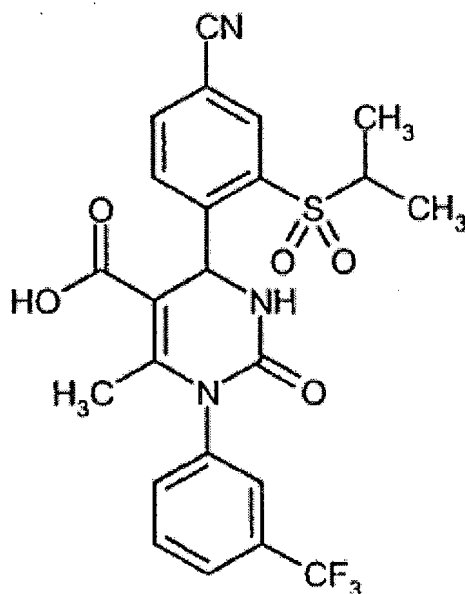


Se calentaron a 165°C 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(propan-2-ilsulfonil)benzonitrilo (1090 mg, 3,7 mmol) y 4-toluenosulfonato de piridinio (696 mg, 2,8 mmol; 0,75 eq.) en acetona/agua (1:1, 15 ml) en un microondas Emrys con agitación durante 7 min. Se añadió entonces la mezcla de reacción en agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (9 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas reunidas a continuación con solución saturada de sal común (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 3:2). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (0,764 g, 87% d.t.).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (d, 6H), 3,80 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,40 (m, 2H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 29A

Ácido (rac)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



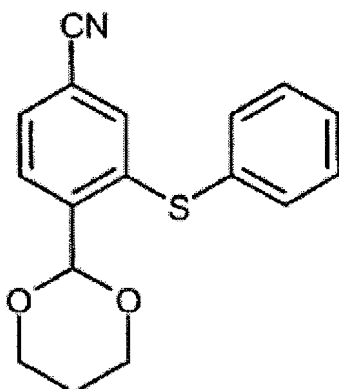
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron éster alílico del ácido 4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (1200 mg, 2,19 mmol) y morfolina (1,5 eq., 286 mg, 3,30 mmol) en THF secada (60 ml) a TA. Se desgasificó varias veces la mezcla de reacción (vacío seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 127 mg, 0,110 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 h a TA (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla y se recogió el residuo en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 0,1 N (40 ml) y con solución saturada de sal común (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se mezcló el residuo con metanol (10 ml). Se separó el producto precipitado por filtración con succión y se lavó con un poco de metanol (2 x 5 ml). Se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (1060 mg, 95% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,81$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 508,1 (100) $[M+H]^+$;

EM (ESIneg): m/z (%) = 506,1 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 30A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(fenilsulfanil)benzonitrilo

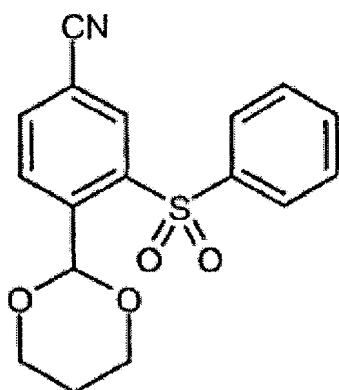


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-fluorobenzonitrilo (207 mg, 1 mmol) y tiofenol (100 mg, 0,9 mmol; 1,1 eq.) en DMF (3 ml). Se añadió a TA carbonato de potasio (314 mg, 2,27 mmol; 2,5 eq.) y se agitó la mezcla durante 4 h a 100°C. Un control de CL/EM mostró entonces conversión completa. Se purificó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (238 mg, 80% d.t.).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,45 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,15 (dd, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,75 (m, 2H).

Ejemplo 31A

4-(1,3-Dioxan-2-il)-3-(fenilsulfonil)benzonitrilo



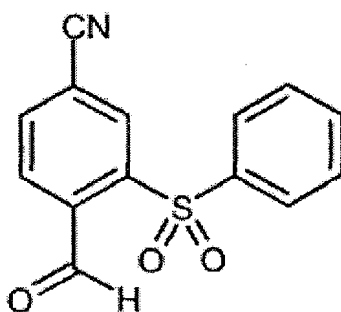
Se dispuso 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(fenilsulfanil)benzonitrilo (230 mg, 0,773 mmol) en

diclorometano (7 ml). Se añadió en porciones a 0°C MCPBA (458 mg, 1,85 mmol, 70% de contenido; 2,4 eq.). Se calentó lentamente a TA y se agitó en primer lugar durante 3 h, entonces se dejó reposar durante 12 h a 5°C. Se mezcló a continuación la mezcla de reacción con agua (0,5 ml) y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Grom-Sil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 75:25). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (260 mg, cuant.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,84$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 330,2 (90) $[M+H]^+$.

Ejemplo 32A

4-Formil-3-(fenilsulfonil)benzonitrilo



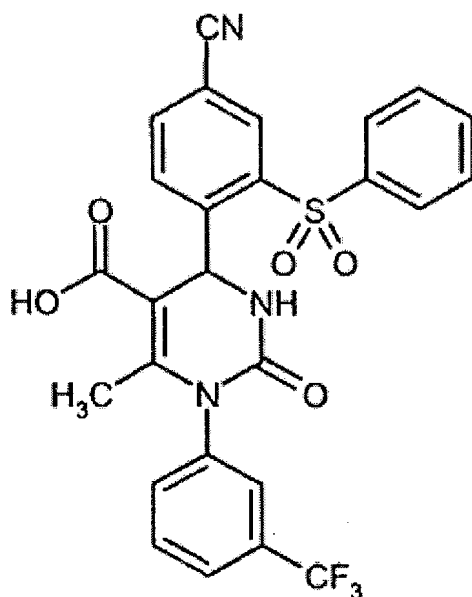
Se calentaron a 160°C 4-(1,3-dioxan-2-il)-3-(fenilsulfonil)benzonitrilo (260 mg, 0,789 mmol) y 4-toluenosulfonato de piridinio (149 mg, 0,592 mmol; 0,75 eq.) en acetona/agua (1:1, 3 ml) en un microondas Emrys con agitación durante 6 min. Se añadió entonces la mezcla de reacción a agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8 x 20 ml). Se lavaron a continuación las fases orgánicas reunidas con solución saturada de sal común (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (0,21 g, cuant.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,11$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 272,2 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,35 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 33A

Ácido (rac)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

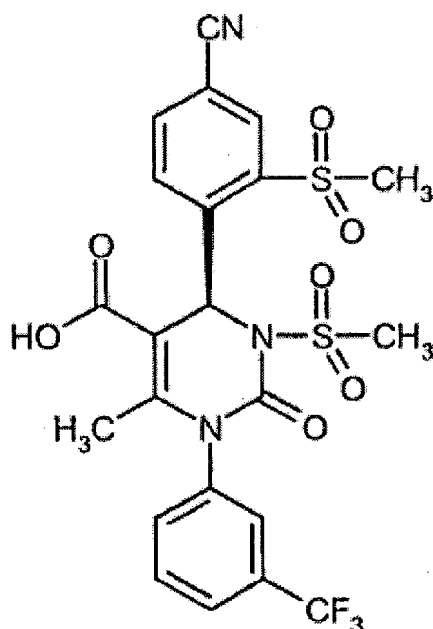


- Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron éster alílico del ácido
- 5 4-[4-ciano-2-(fenilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (220 mg, 0,378 mmol) y morfolina (1,5 eq., 43 mg, 0,567 mmol) en THF secado (6 ml) a TA. Se desgasificó varias veces la mezcla de reacción (vacío seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 22 mg, 0,019 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a TA (control de HPLC). Se
- 10 concentró entonces la mezcla y se recogió el residuo en acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica consecutivamente con ácido clorhídrico 0,1 N (6 ml), solución saturada de cloruro de amonio (3 x 50 ml), agua (30 ml) y solución saturada de sal común (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 80:20).
- 15 Se obtuvo el producto diana en forma de un sólido (104 mg, 51% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,35$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 542,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 540,2 (80) $[M-H]^-$.

Ejemplo 34A

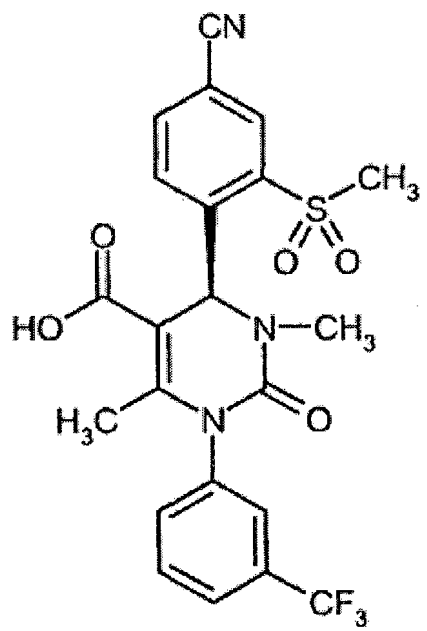
Ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



- 5 Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (288 mg, 0,482 mmol) y morfolina (1,5 eq., 63 mg, 0,723 mmol) en THF seco (5 ml) a TA. Se desgasificó la mezcla de reacción varias veces (vacío seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector
- 10 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 28 mg, 0,024 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a TA (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 75:25). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (187 mg, 70% d.t.).
- 15 CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,81$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 540,1 (100), 558,1 (40) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 556,2 (10) $[M-H]^-$.

Ejemplo 35A

Ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron éster alílico del ácido

5 (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (157 mg, 0,294 mmol) y morfolina (1,5 eq., 38 mg, 0,441 mmol) en THF secado (5 ml) a TA. Se desgasificó varias veces la mezcla de reacción (evacuación seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 17 mg, 0,015 mmol) y se agitó la mezcla de
10 reacción durante 16 h a TA (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (120 mg, 83% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,84$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 494,1 (100) $[M+H]^+$;

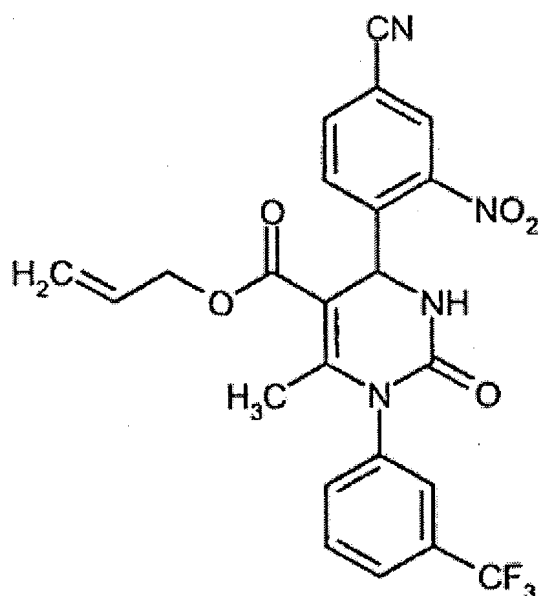
15 EM (ESIneg): m/z (%) = 492,1 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,05 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 6,70 (s, 1H),

7,75-7,80 (m, 3H), 7,90 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 12,75 (s a, 1H).

Ejemplo 36A

(rac)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de alilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso acetoacetato de alilo (5,94 g, 41,5 mmol; 1,0 eq.) en THF (117 ml) a TA. A continuación, se añadieron 4-ciano-2-nitrobenzaldehído (10,45 g, 41,5 mmol, 70% de pureza; 1,0 eq.), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (8,48 g, 41,5 mmol) y éster trietilico del ácido fosfórico (17,7 g). Se agitó la mezcla durante 16 h a reflujo. Para el procesamiento, se mezcló en primer lugar con agua con hielo y entonces se recogió en acetato de etilo (400 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró a vacío. Se recrystalizó el producto bruto con agua caliente/isopropanol (2:1, ~400 ml). Se agitó el sólido obtenido en dietiléter (60 ml), se separó por filtración con succión de nuevo, se lavó después con un poco de dietiléter y se secó a alto vacío. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (16,63 g, 82% d.t.).

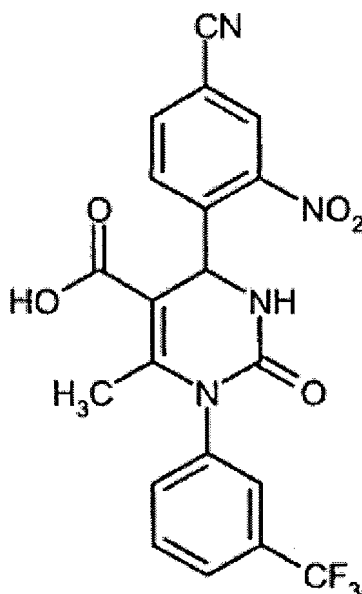
CL-EM (procedimiento 8): $T_R = 3,70$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 487,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,10 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H),

5,70 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 7,70-7,90 (m, 4H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

Ejemplo 37A

Ácido (rac)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-
5 pirimidin-5-carboxílico

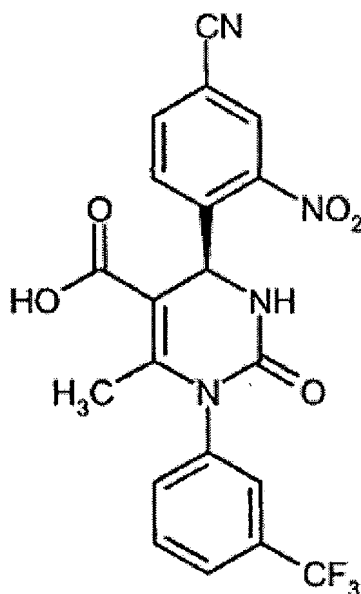


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron (rac)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de alilo (15,0 g, 30,8 mmol) y morfolina (1,5 eq., 4,03 g, 46,3 mmol) en THF secado (300 ml) a TA. Se
10 desgasificó varias veces la mezcla de reacción (vacío seguido de ventilación con argón). Se añadió en atmósfera de gas protector tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq., 1,78 g, 1,54 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla y se recogió el residuo en acetato de etilo (700 ml). Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 0,5 N (500 ml) y con solución saturada de sal común (300 ml), se secó
15 sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se recristalizó el producto bruto con acetato de etilo y se secó a alto vacío. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (12,87 g, 93% d.t.).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,05 (s, 3H), 6,00 (d, 1H), 7,65-7,90 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 12,5 (s a, 1H).

Ejemplo 38A

Ácido (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



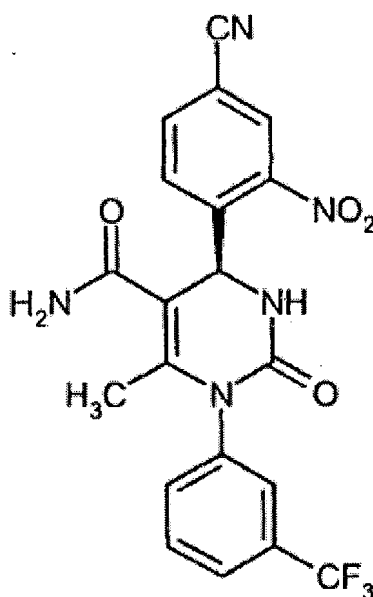
Se separó ácido (rac)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (590 g) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-*terc*-butilamida); dimensiones de columna: 670 mm x 40 mm; preparación de muestra: se disuelven 100 g de muestra en 2000 ml de THF; volumen de inyección: 70 ml; eluyente: acetato de etilo/metanol 100:1 → 1:100; flujo: 80 ml/min; temperatura: 24°C; detección: 260 nm). Se obtuvieron 280 g (95% d.t.; 99,6% de ee) del enantiómero 4*R*.

Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-L-leucin-*terc*-butilamida); dimensiones de la columna: 250 mm x 4,6 mm; eluyente: acetato de etilo/metanol 10:1; flujo: 2

ml/min; detección: 265 nm; T_R = 1,38 min].

Ejemplo 39A

(4*R*)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

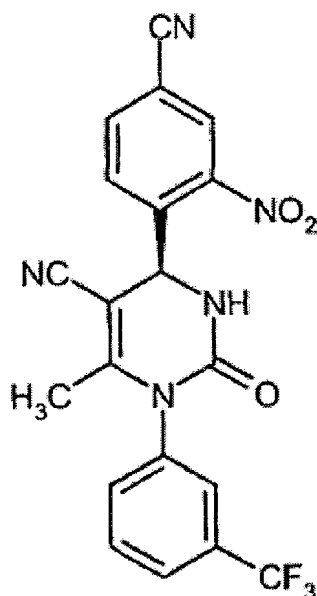


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (6,0 g, 11,4 mmol, 85% de pureza), DMAP (140 mg, 1,143 mmol; 0,1 eq.), DIEA (1,77 g, 13,7 mmol; 1,2 eq.) y PyBOP (7,14 g, 13,71 mmol; 1,2 eq.) en THF secado (34 ml) a TA, después de una corta agitación (15 min), se mezclaron con solución de amoníaco 0,5 M en THF (5 eq., 57,1 mmol) y a continuación se agitó durante 1 h a TA. Se mezcló entonces la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml). Se lavó la fase orgánica consecutivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución saturada de sal común, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol 20:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5,0 g, 98% d.t.).

EM (ESIpos): m/z (%) = 446,2 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplo 40A

(4*R*)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



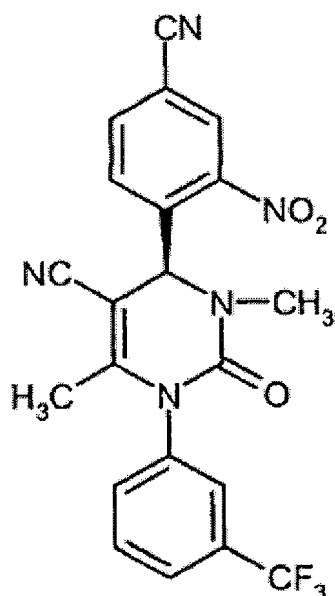
5 Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (5,0 g, 10,1 mmol; 90% de pureza) en THF secado (135 ml), se mezcló con hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltriethylamonio (reactivo de Burgess; 3,85 g, 16,17 mmol; 1,6 eq.) y a continuación se agitó durante 2 h a TA. Se mezcló entonces la mezcla de reacción con acetato de etilo (300 ml). Se lavó la fase orgánica dos veces con agua y una vez con solución saturada de sal común, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se recristalizó el producto bruto con ciclohexano/acetato de etilo. Se secaron los cristales obtenidos a alto vacío. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (2,8 g, 65% d.t.).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,75-8,25 (m, 6H), 8,35 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 41A

(4*R*)-4-(4-Ciano-2-nitrofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-

pirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-carbonitrilo (5,0 g, 11,7 mmol) en THF absoluto (500 ml) y se mezcló a -78°C con una solución de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) 1 M en THF (13,5 ml, 13,5 mmol; 1,15 eq.). Después de 30 min de agitación, se añadió yodometano (8,30 g, 58,5 mmol, 5 eq.) en THF y se agitó la mezcla durante 16 h con calentamiento gradual de -78°C a TA. Se concentró la mezcla de reacción a continuación a vacío y se mezcló en primer lugar con ácido clorhídrico 1 N (14,0 ml) y entonces con MTBE (500 ml). Se lavó la fase orgánica consecutivamente con agua (2x), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de sal común, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (4,3 g, 83% d.t.).

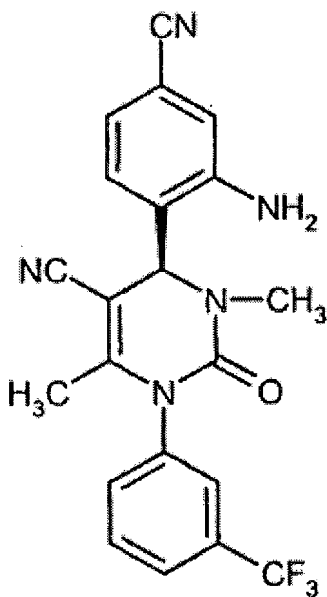
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,28$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 442,2 (100) $[M+H]^+$;

EM (ESIneg): m/z (%) = 440,2 (50) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,75-8,25 (m, 5H), 8,35 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 42A

(4*R*)-4-(2-Amino-4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo

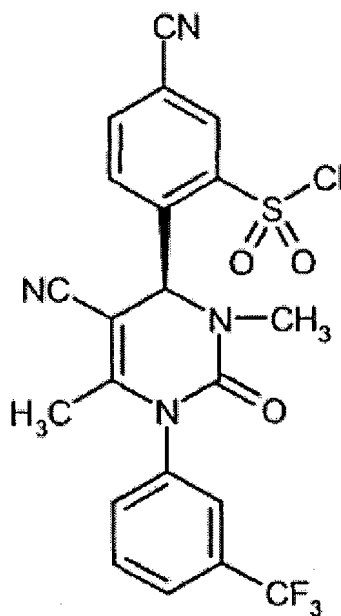


- 5 Se disolvió (4*R*)-4-(4-ciano-2-nitrofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (6,0 g, 11,3 mmol) en atmósfera de argón en metanol (420 ml). A continuación, se añadió paladio sobre carbón activo al 10% (5,5 g) y se hidrogenó a presión normal durante 5,5 h a TA (igual que el control de HPLC). Se separó entonces la mezcla de reacción por filtración por tierra de diatomeas y se lavó después el residuo de filtro
- 10 con metanol (1000 ml). Se concentró el filtrado y se sometió el filtrado a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo/ciclohexano 2:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (2,28 g, 40% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): T_R = 1,06 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 412,3 (80) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 410,3 (100) $[M-H]^-$.

15 **Ejemplo 43A**

Cloruro de 5-ciano-2-[(4*S*)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonilo



Se dispuso en atmósfera de argón (4*R*)-4-(2-amino-4-cianofenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (2,1 g, 5,1 mmol) en una mezcla 2:1:1 de acetato de etilo/ácido clorhídrico conc./agua (en total 50 ml) a -10°C. Se añadió gota a gota a la misma una solución de nitrito de sodio (371 mg, 5,38 mmol) en agua (2 ml) y se agitó la mezcla durante 40 min a -10°C a -5°C. Se añadió entonces esta solución a 45 ml de una suspensión de cloruro de cobre (I) (101,4 mg, 1,0 mmol) en ácido acético glacial (44 ml) preenfriada a -10°C y saturada con dióxido de azufre. Se agitó la preparación aproximadamente durante 30 min a 0°C y se agitó entonces durante 1 h a +15°C (control de reacción por HPLC y CL-EM). Se enfrió la mezcla de reacción después a 0°C y se añadió a continuación por pipeteo a aproximadamente 300 ml de agua enfriada con hielo. Se separó por filtración el precipitado y se recogió en acetato de etilo (150 ml). Se lavó dos veces la solución con solución saturada de sal común, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (2,13 g, 77% d.t., 92% de pureza) que se utilizó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

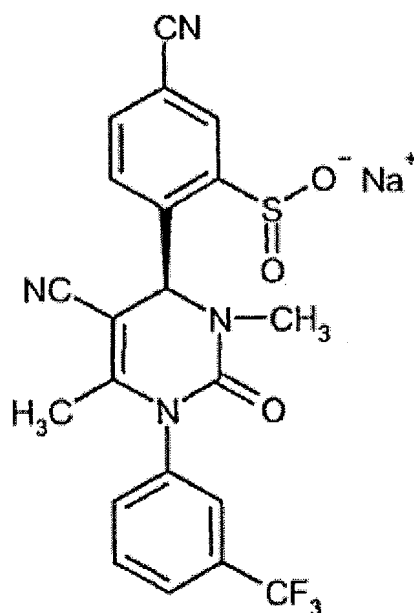
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,37$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 495,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,75-8,00 (m,

6H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 44A

5-Ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonato de sodio

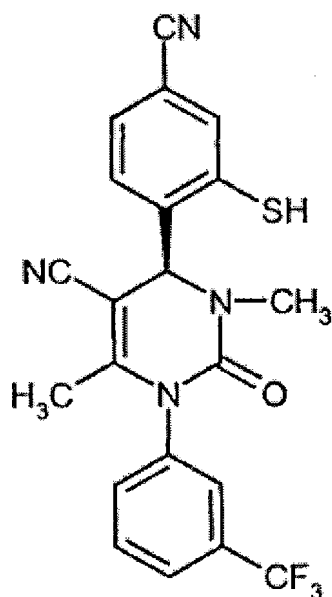


Se disolvió cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo (600 mg) en THF (4,25 ml). A continuación, se añadieron sulfito de sodio (195 mg, 1,55 mmol; 1,5 eq.) e hidrogenocarbonato de sodio (303 mg, 3,61 mmol; 3,5 eq.) disueltos en agua (1,7 ml). Se agitó durante 1 h a TA. Se liofilizó entonces directamente la solución de reacción. Se obtuvo un sólido como producto (962 mg, 58% d.t., 32% de pureza), que se utilizó sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

CL-EM (procedimiento 9): $T_R = 0,80$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 461,2 (80) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 459,2 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 45A

(4S)-4-(4-Ciano-2-sulfanilfenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se disolvieron cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo (52 mg, 105 μ mol) en atmósfera de argón en diclorometano (10 ml). Se añadió resina de trifenilfosfina-poliestireno (capacidad 1 mmol/g, 315 mg, 315 μ mol, 3 eq.) y se agitó la mezcla durante 15 h. Se añadió después de nuevo resina de trifenilfosfina-poliestireno (1 mmol/g, 105 mg, 105 μ mol, 1 eq.) y se agitó la mezcla otras 5 h. Se filtró entonces la mezcla de reacción, se concentró el filtrado a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (90 mg, 50% de pureza, cuant.), que se utilizó sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,25$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 429,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 427,0 (40) $[M-H]^-$

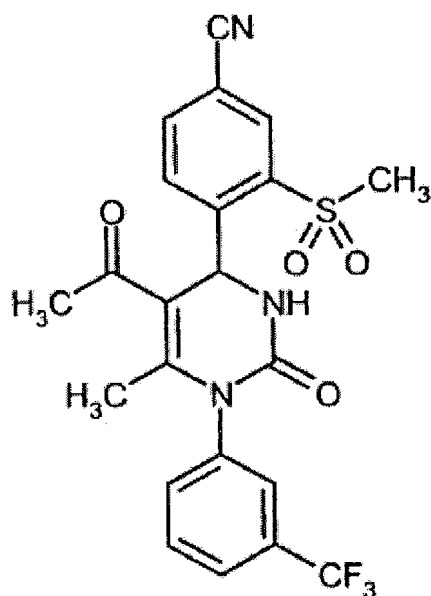
RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,60-7,90 (m, 7H), 8,00 (s, 1H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

(rac)-4-{5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidroxipirimidin-4-il}-3-

(metilsulfonil)benzonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (251 mg, 1,38 mmol) y pentóxido de difósforo (130 mg, 0,918 mmol) durante una noche a 50°C. Se diluyó entonces con MTBE (5 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (240 mg, 1,15 mmol; ejemplo 4A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (234 mg, 1,15 mmol), así como 2,4-pentanodiona (173 mg, 1,72 mmol). Se agitó la mezcla durante una noche a reflujo. Para el procesamiento, se eliminó el disolvente a vacío, se suspendió el residuo en dietiéter y se separó entonces por filtración por succión. Se obtuvieron 404 mg (73% d.t.) del compuesto del título.

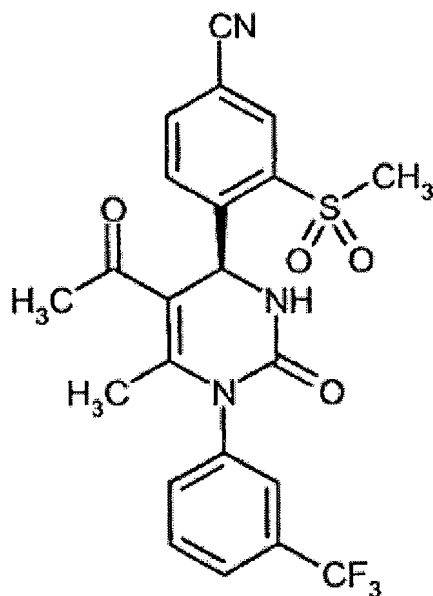
EM (DCI / NH₃): m/z (%) = 478,2 (100) [M+H]⁺, 495,2 (28) [M+NH₄]⁺

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,38 min.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,10 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,68-7,86 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 2

4-((4S)-5-Acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Se separó (rac)-{5-acetil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (ejemplo 1, 290 mg) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 250 mm x 20 mm; preparación de muestra: se disolvió la muestra en 30 ml de MTBE/metanol/acetonitrilo 1:1:1; volumen de inyección: 1,0 ml; eluyente: MTBE/metanol 1:1; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. De este modo, se obtuvieron 121 mg (83% d.t.) del enantiómero 4S en forma de un sólido incoloro amorfo.

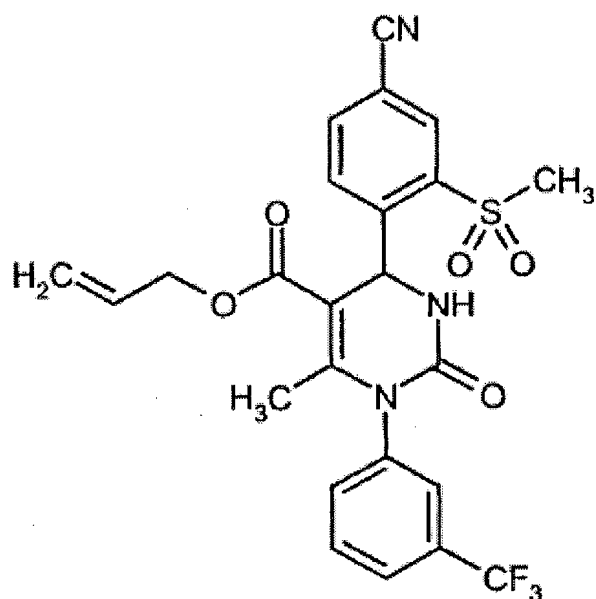
HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,38$ min.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,10$ (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,33 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,68-7,88 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

Valor del poder rotativo: $[\alpha]_{Na}^{20} = +18,7^\circ$ (c = 0,56 en DMF).

Ejemplo 3

Éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



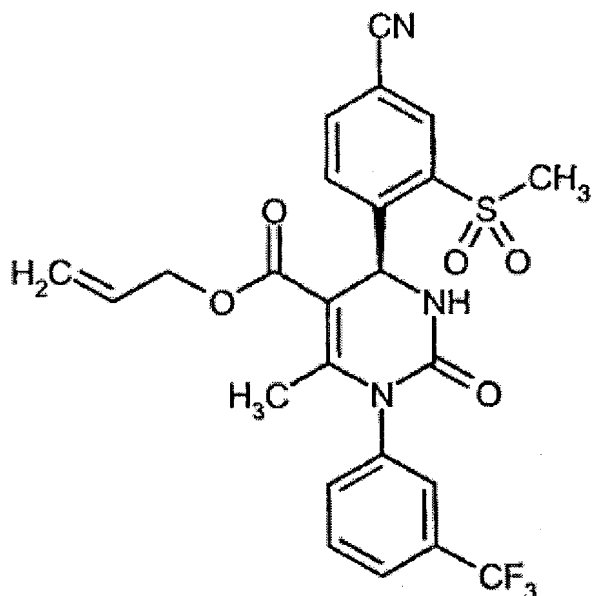
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietílico del ácido fosfórico (22,98 g, 126 mmol) y pentóxido de difósforo (11,94 g, 84,1 mmol) durante una noche a 50°C. Se diluyó entonces con MTBE (450 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (22,00 g, 105 mmol; ejemplo 4A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (21,47 g, 105 mmol), así como acetoacetato de alilo (22,42 g, 158 mmol). Se agitó la mezcla durante una noche a reflujo. Ya que la reacción no era completa, se concentró la mezcla de reacción destilando aproximadamente 350 ml de MTBE. Después, se calentó durante 4 h adicionales a reflujo. Para el procesamiento, se eliminó el disolvente a vacío, se suspendió el residuo en dietiléter y se separó entonces por filtración con succión. Se lavó el sólido con agua dest. (350 ml) y a continuación con dietiléter (50 ml). Se obtuvieron 34,74 g (64% d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,28$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 520,2 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,15 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 4

Éster alílico del ácido (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



Se separó éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (ejemplo 3, 2,33 g) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucindiciclopropilmetilamida); preparación de muestra: se disuelve respectivamente 1 g de muestra en 70 ml de THF/acetato de etilo/isohexano 20:25:25; volumen de inyección: 8 ml; eluyente: isohexano/isopropanol 1:1; flujo: 60 ml/min; temperatura: 24°C; detección: 260 nm]. De este modo, se obtuvieron 0,8 g (69% d.t., >99,5% ee) del enantiómero 4*S*. Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacriloil-D-leucindiciclopropilmetilamida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1; flujo: 2 ml/min; detección: 260 nm; T_R = 1,45 min].

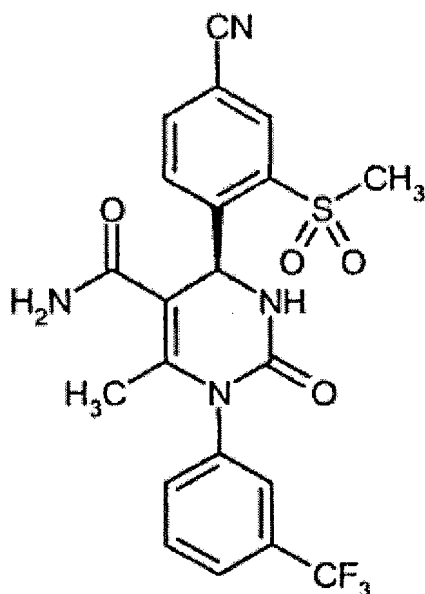
CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,11 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 520,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 475,2 (100), 518,2 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,10 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (d, 1H),

5,05 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,85 (s a, 1H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 5

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (696 mg, 1,45 mmol; ejemplo 5A) y HATU (2 eq., 1104 mg, 2,9 mmol) en DMF secada (35 ml) a 0°C y, después de una corta agitación (20 min), se mezclaron con cloruro de amonio (5 eq., 388 mg, 7,26 mmol) así como DIEA (7 eq., 1314 mg, 10,16 mmol). Se agitó la mezcla durante 4 h a TA (control de HPLC). Después, se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C- 18 10 µm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo un sólido incoloro amorfo (612 mg, 88% d.t.).

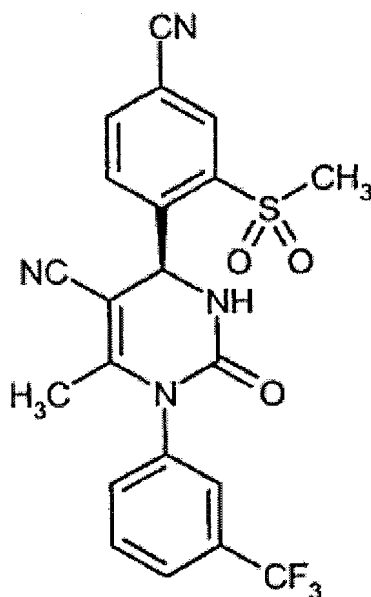
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,94$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 479,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 434,1 (100), 477 (40) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 7,20 (s, 1H),

7,25 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (d, 1H).

Ejemplo 6

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Procedimiento A:

Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (560 mg, 1,17 mmol; ejemplo 5) en THF secado (35 ml), se mezcló con hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltriethylamonio (reactivo de Burgess; 1115 mg, 4,68 mmol, 4 eq.) y se agitó a TA. El control de HPLC mostró después de 90 min conversión completa. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 µm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro amorfo (470 mg, 87% d.t.).

Procedimiento B:

Se disolvió (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (10,4 g, 21,7 mmol; ejemplo 5) junto con trietilamina

(5,63 g, 55,6 mmol) en THF seco (50 ml). Se añadió gota a gota anhídrido del ácido trifluoroacético (11,69 g, 55,6 mmol) con bajo calor de reacción (hasta 35°C). Después de 15 min de agitación, la reacción era completa (control de HPLC). Se añadió gota a gota solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (250 ml) a la preparación y se extrajo entonces dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con solución saturada de sal común, se secaron con sulfato de magnesio, se mezclaron con 30 g de gel de sílice y se concentraron en rotavapor. El producto bruto así captado por el gel de sílice se purificó cromatográficamente en otros 500 g de gel de sílice (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo 2:1). Se obtuvieron 6,46 g (65% d.t.) del compuesto del título.

P.f.: 258-259°C

Valor del poder rotativo: $[\alpha]_{\text{Na}}^{20} = -222,0^\circ$ (c = 0,48 en DMF)

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,28$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 461,1 (100) $[M+H]^+$;

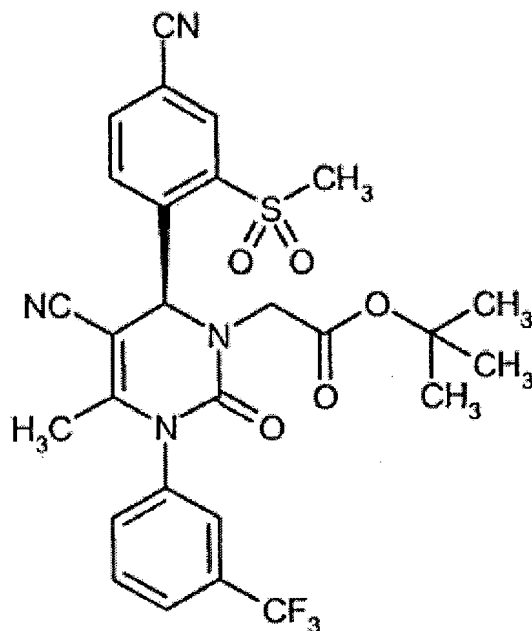
EM (ESIneg): m/z (%) = 352,3 (70), 416,1 (100), 459,2 (70) $[M-H]^-$

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,80$ (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,70-7,85 (m,

3H), 7,95 (s a, 1H), 8,30-8,40 (m, 4H).

Ejemplo 7

[(6*R*)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (290 mg, 630 μ mol; ejemplo 6) e hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 30,2 mg, 756 μ mol, 1,2 eq.) a 0°C en THF (12 ml) y, después de una agitación corta (15 min), se mezclaron con éster *terc*-butilico del ácido bromoacético (175 mg, 882 μ mol, 1,4 eq.). Se dejó llegar a TA la mezcla de reacción. Después de 150 min, se observó conversión completa. Se añadió entonces la mezcla de reacción a acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de sal común (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto diana en forma de sólido (309 mg, 85% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,38 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 519,1 (100); EM (ESIneg): m/z (%) = 573,4 (100) [M-H]⁻.

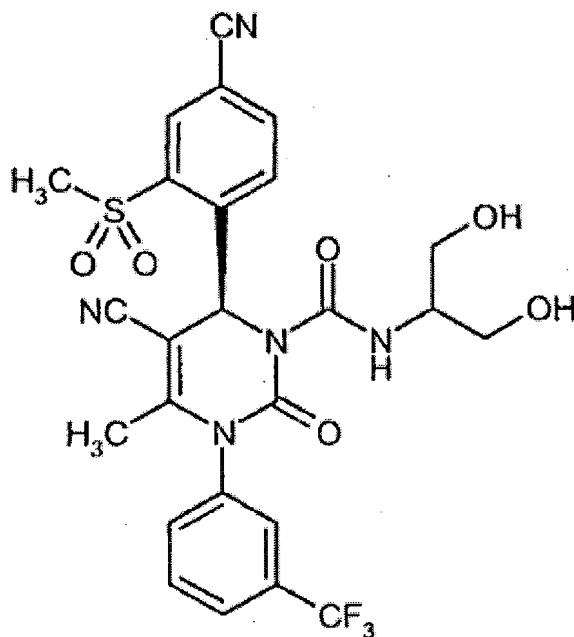
15 Instrucciones generales 1: Síntesis de derivados de N-aminocarbonildihidropirimidinona (procedimiento A)

Se disolvió (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluoro-

metil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (ejemplo 6A, 1 eq.) en acetonitrilo y se mezcló con agitación con la correspondiente amina (3 eq.). Después de realizada la reacción (control de HPLC), se purificó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 µm, 100 Å; eluyente A: agua con 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B → 2 min 10% de B → 9 min 90% de B → 12 min 90% de B → 12,1 min 10% de B → 15 min 10% de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron a vacío.

Ejemplo 8

(6*S*)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-*N*-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-carboxamida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; ejemplo 6A) con 2-amino-1,3-propanodiol (34,1 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (50 mg, 69% d.t.).

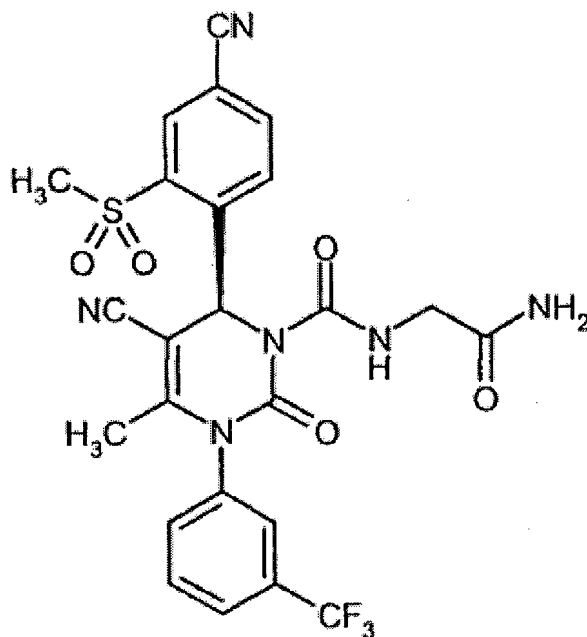
HPLC (procedimiento 3): T_R = 4,27 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 578,3 (100) [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,78 (s, 3H), 3,20-3,57 (m, 5H), 3,50 (s, 3H), 4,70 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,90-9,02 (s a, 1H).

Ejemplo 9

- 5 (6S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



- Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (197 mg, 0,315 mmol; ejemplo 6A) con clorhidrato de glicinamida (104 mg, 0,945 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (122 mg, 0,945 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) hasta el compuesto diana (72 mg, 39% d.t.).

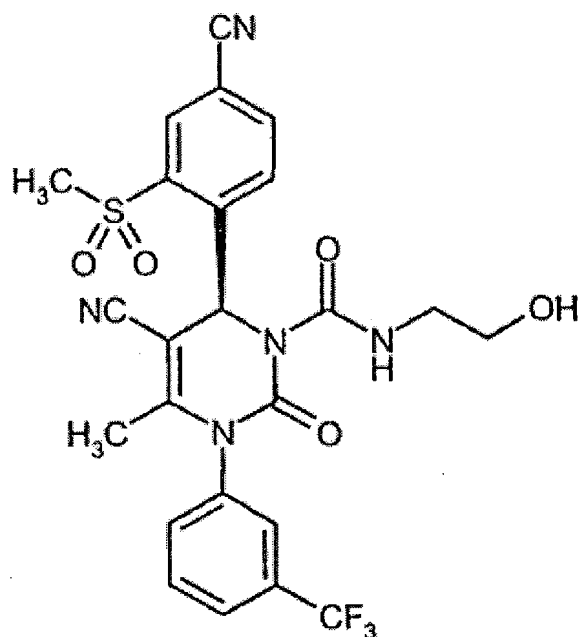
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,24 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 561,3 (100) [M+H]⁺, 583,2 (50) [M+Na]⁺

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,67 (dd, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,72-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,14 (s a, 1H).

Ejemplo 10

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



- 5 Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; ejemplo 6A) con 2-aminoetanol (23,4 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (27 mg, 39% d.t.).

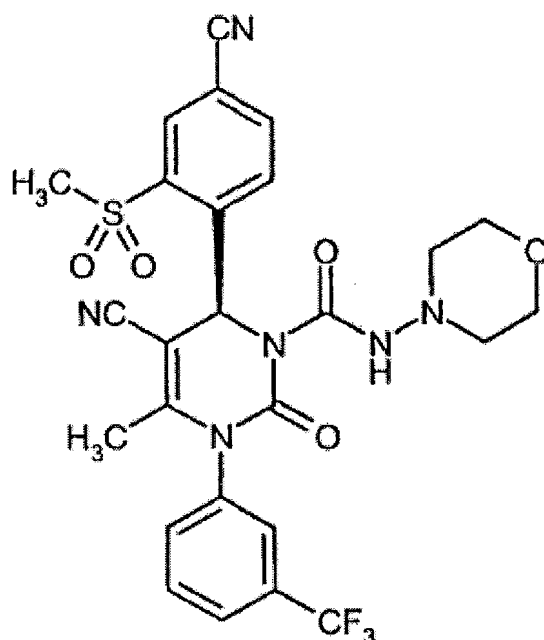
HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,39$ min.

- 10 EM (ESIpos): m/z (%) = 548,2 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,78 (s, 3H), 3,03-3,45 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 4,74 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,74-8,22 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,94 (s a, 1H).

Ejemplo 11

- 15 (6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-N-morfolin-4-il-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; ejemplo 6A) con N-aminomorfolina (38,2 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (46 mg, 61% d.t.).

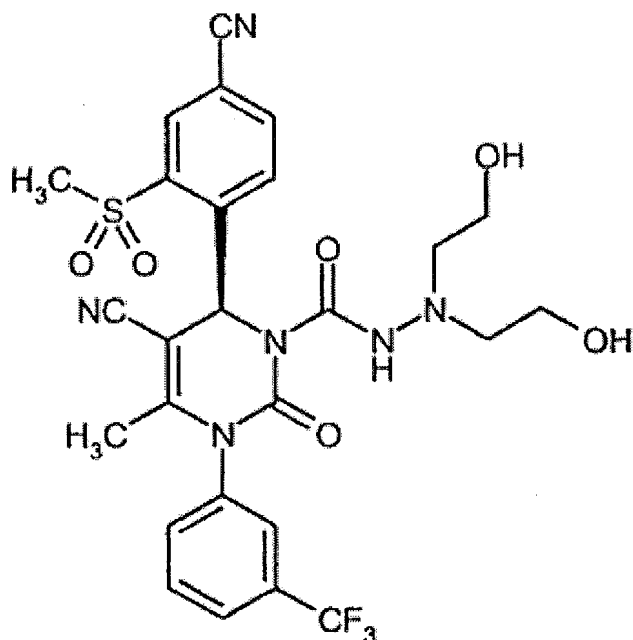
HPLC (procedimiento 3): $T_R = 4,49$ min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 589,3 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,53-2,72 (m, 4H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,74-8,21 (m, 5H), 8,32 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,63 (s, 1H).

10 **Ejemplo 12**

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N',N'-bis(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carbohidrazida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; ejemplo 6A) con 2,2'-hidrazin-1,1-diildietanol (45,0 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (40 mg, 51% d.t.).

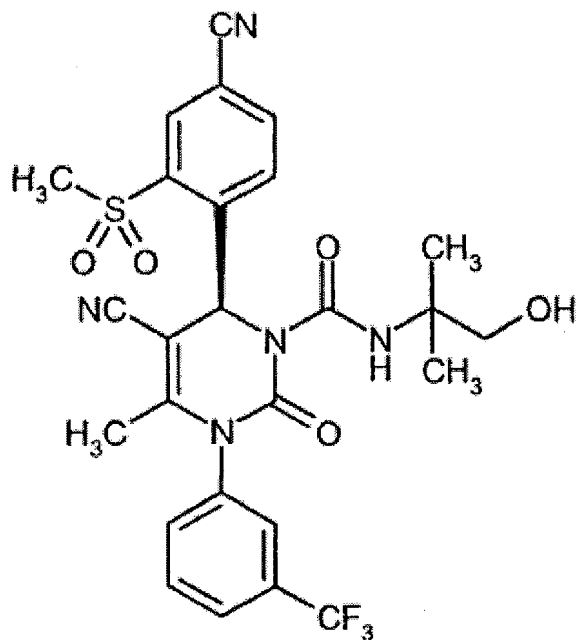
HPLC (procedimiento 3): $T_R = 4,23$ min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 607,3 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (t, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,46 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,74-8,37 (m, 6H), 8,44 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

10 **Ejemplo 13**

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (75,0 mg, 0,120 mmol; ejemplo 6A) con 2-amino-2-metilpropanol (32,1 mg, 0,360 mmol) en acetonitrilo (0,96 ml) hasta el compuesto diana (51 mg, 74% d.t.).

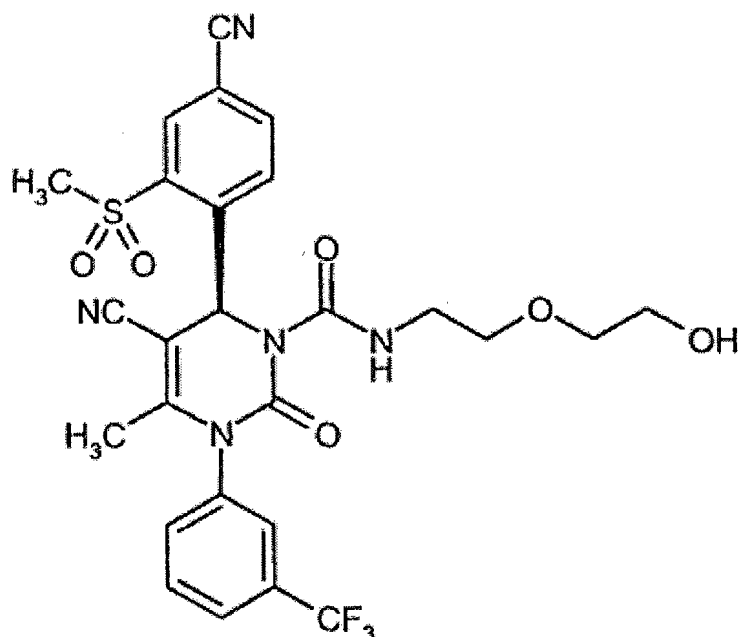
HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,65$ min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 576,2 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,02 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,98 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

Ejemplo 14

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (46,5 mg, 0,074 mmol; ejemplo 6A) con 2-(2-aminoetoxi)etanol (23,4 mg, 0,223 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (30 mg, 68% d.t.).

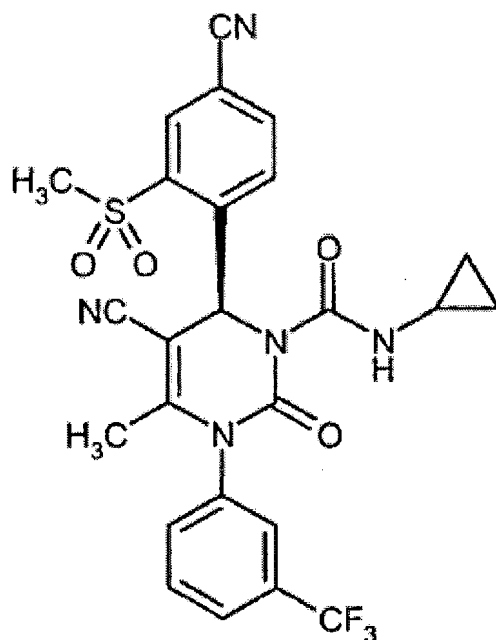
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,39 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 592,2 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,78 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,26-3,43 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 15

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N-ciclopropil-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; ejemplo 6A) con ciclopropilamina (21,9 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (45 mg, 65% d.t.).

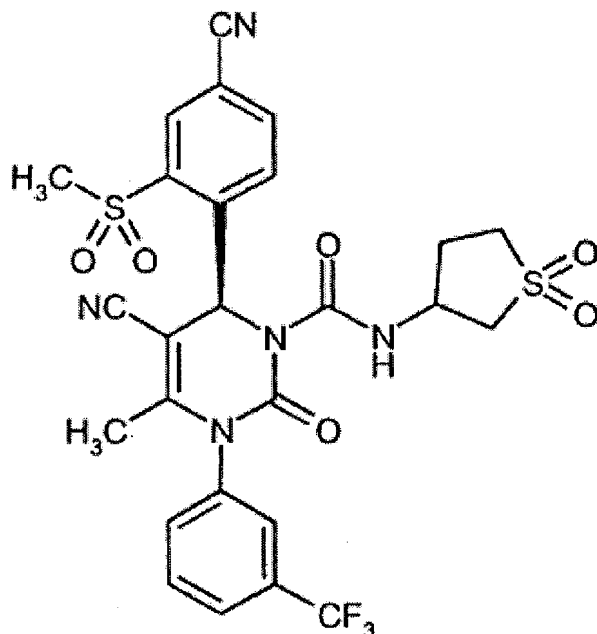
HPLC (procedimiento 3): T_R = 4,83 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 544,2 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,28-0,65 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 2,51-2,61 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,74-8,19 (m, 5H), 8,30 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,72 (s a, 1H).

10 **Ejemplo 16**

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; ejemplo 6A) con 1,1-dióxido de tetrahidrotiofen-3-amina (50,6 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (52 mg, 66% d.t.).

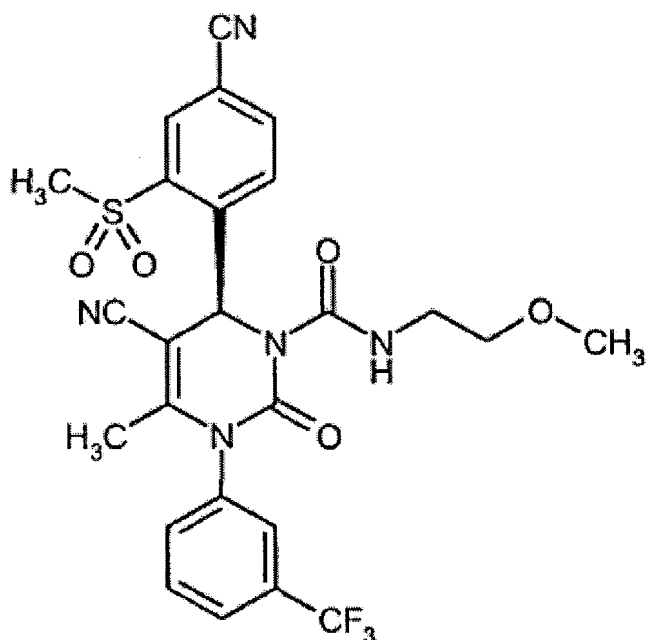
HPLC (procedimiento 3): $T_R = 4,55$ min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 622,3 (70) $[M+H]^+$, 639,3 (38) $[M+NH_4]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,79 (s, 3H), 1,92-2,37 (m, 2H), 2,90-3,35 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 4,39 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,72-8,18 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

Ejemplo 17

(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-N-(2-metoxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxamida



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; ejemplo 6A) con 2-metoxietilamina (28,1 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (55 mg, 78% d.t.).

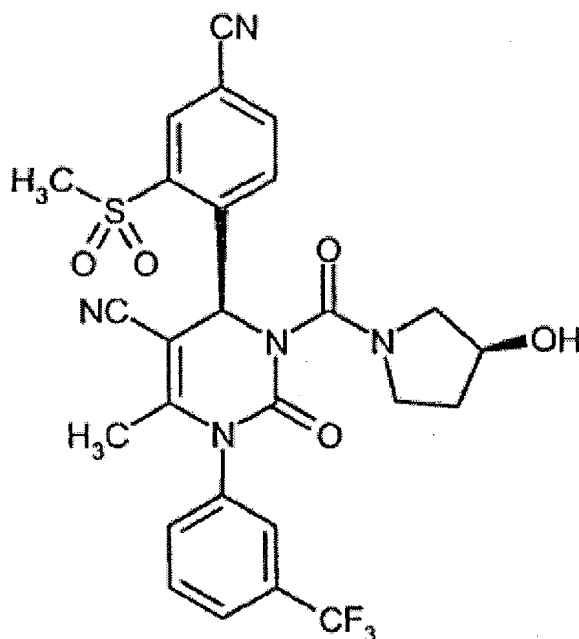
HPLC (procedimiento 3): T_R = 4,72 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 562,3 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,78 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,17-3,32 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,74-8,23 (m, 5H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,90 (s a, 1H).

Ejemplo 18

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[[3-(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (135 mg, 0,216 mmol; ejemplo 6A) con (S)-(-)-3-pirrolidinol (56,4 mg, 0,647 mmol) en acetonitrilo (1,7 ml) hasta el compuesto diana (48 mg, 38% d.t.).

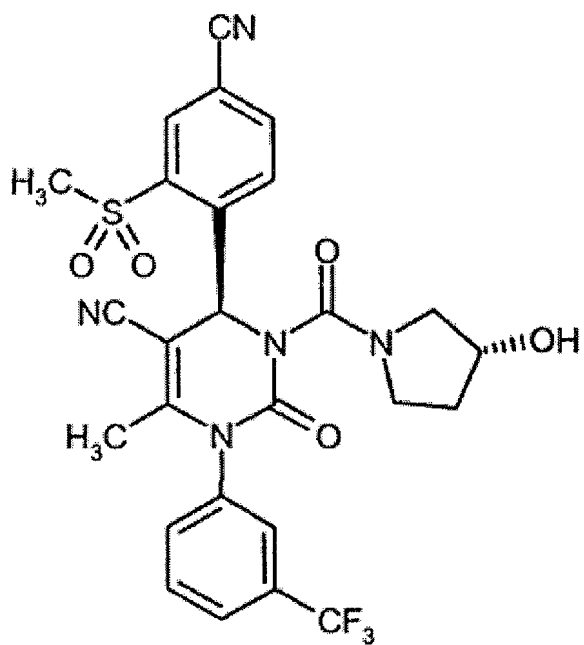
HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,21$ min.

EM (DCI / NH_3): $m/z = 574$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $591,3$ $[\text{MH}-\text{NH}_4]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,59-1,95$ (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 2,86-3,36 (m, 2H), 3,44-3,72 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 4,19 (m, 1H), 4,87 y 5,08 (respectivamente d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,73-8,43 (m, 7H).

Ejemplo 19

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (135 mg, 0,216 mmol; ejemplo 6A) con (R)-(+)-3-pirrolidinol (56,4 mg, 0,647 mmol) en acetonitrilo (1,7 ml) hasta el compuesto diana (92 mg, 74% d.t.).

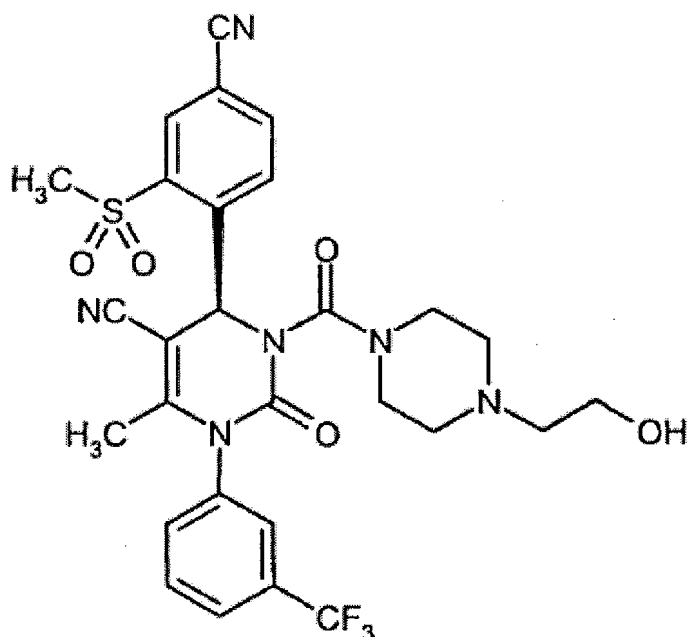
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,21 min.

EM (ESI): m/z (%) = ESI⁺ 574,2 (10) [M+H]⁺, ESI⁻ 618,1 (100) [M-H+COOH]⁻

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,63-1,88 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,95-3,23 (m, 2H), 3,34-3,84 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 4,17 y 4,26 (respectivamente s a, 1H), 4,86 y 4,91 (respectivamente s a, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,73-8,25 (m, 6H), 8,34-8,41 (m, 1H).

Ejemplo 20

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilcarbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78 mg, 0,125 mmol; ejemplo 6A) con *N*-(2-hidroxietil)piperazina (48,7 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml) hasta el compuesto diana (68 mg, 85% d.t.).

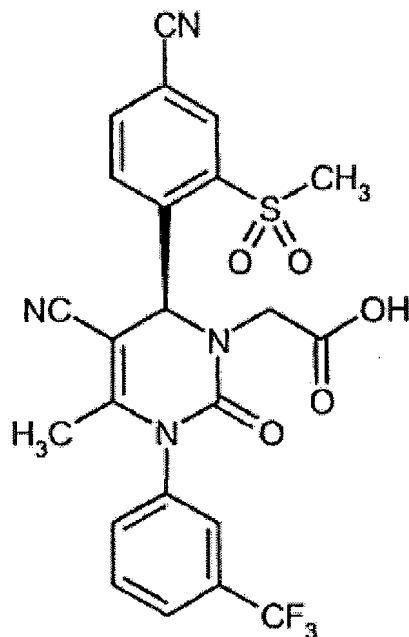
HPLC (procedimiento 3): T_R = 4,18 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 617,3 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,81 (s, 3H), 2,03-2,73 (m, 4H), 2,94-3,87 (m, 11H, en el que t a 3,47, s a 3,51), 4,41 (s a, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,91-8,52 (m, 7H).

10 **Ejemplo 21**

Ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético

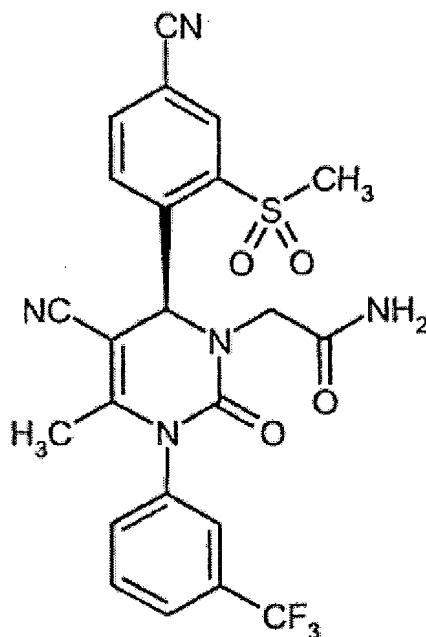


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso [(6*R*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo (350 mg, 609 μ mol; ejemplo 7) en diclorometano (60 ml) y se mezcló con ácido trifluoroacético (20 ml). Se agitó la preparación durante 90 min a TA. Después, se retiraron los componentes volátiles en rotavapor. Se recogió el residuo en tolueno (50 ml) y se concentró de nuevo a vacío. Se repitió una vez este procedimiento. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C- 18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (290 mg, 92% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 519,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 352,1 (100), 415,9 (70), 517,0 (50) $[M-H]^-$.

Ejemplo 22

2-[(6*S*)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetamida



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfoni)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (90 mg, 174 μ mol; ejemplo 21) en DMF (3 ml), se mezcló a 0°C con HATU (330 mg, 868 μ mol, 5 eq.) y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadieron cloruro de amonio (18,1 mg, 340 μ mol, 5 eq.) así como *N,N*-diisopropiletilamina (224 mg, 1736 μ mol, 10 eq.) y se agitó la mezcla a TA, hasta alcanzar la conversión total (después de varias horas, control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (85 mg, 94% d.t.).

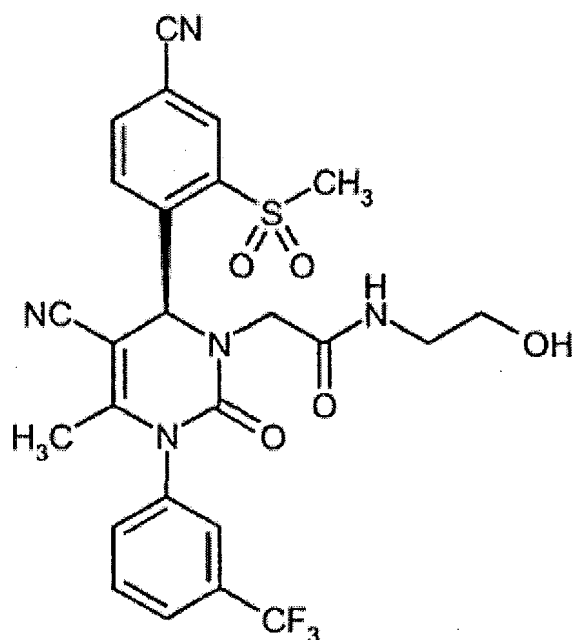
CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,07 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 501,1 (70), 518,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 516,7 (80) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 3,15 (d a, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,65-8,05 (m, 4H), 8,40 (m, 3H).

Ejemplo 23

2-[(6S)-5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-

dihidropirimidin-1(2*H*)-il]-*N*-(2-hidroxietil)acetamida



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acético (45 mg, 87 μ mol; ejemplo 21) en DMF (1,5 ml), se mezcló a 0°C con HATU (165 mg, 434 μ mol, 5 eq.) y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadieron 2-aminoetanol (26,5 mg, 434 μ mol, 5 eq.) así como *N,N*-diisopropiletilamina (56 mg, 434 μ mol, 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 16 h a TA hasta alcanzar una conversión total (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (40 mg, 82% d.t.).

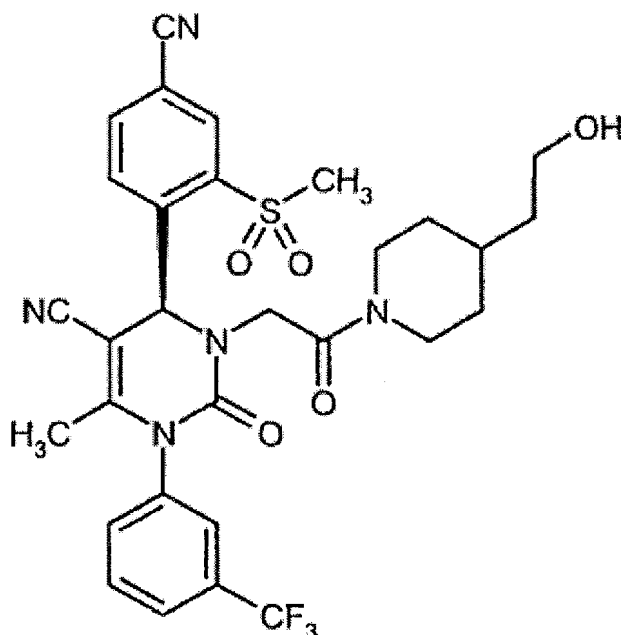
CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,05 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 562,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 4,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,65-8,10 (m, 5H), 8,30-8,45 (m, 3H).

Ejemplo 24

(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-{2-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2-oxo-

1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo

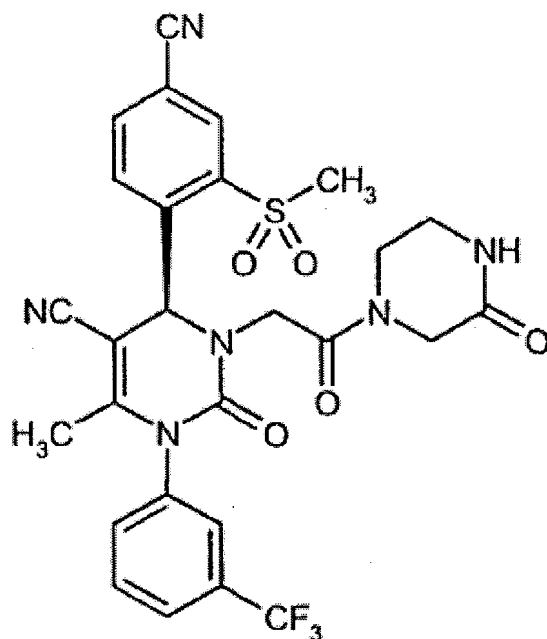


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (45 mg, 87 μ mol; ejemplo 21) en DMF (1,5 ml), se mezcló a 0°C con HATU (165 mg, 434 μ mol, 5 eq.) y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadieron 4-piperidinetanol (33,6 mg, 260 μ mol, 3 eq.), así como *N,N*-diisopropiletilamina (56 mg, 434 μ mol, 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 16 h a TA hasta alcanzar una conversión completa (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (26 mg, 48% d.t., aprox. 80% de pureza).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,22 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 630,2 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-3-[2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



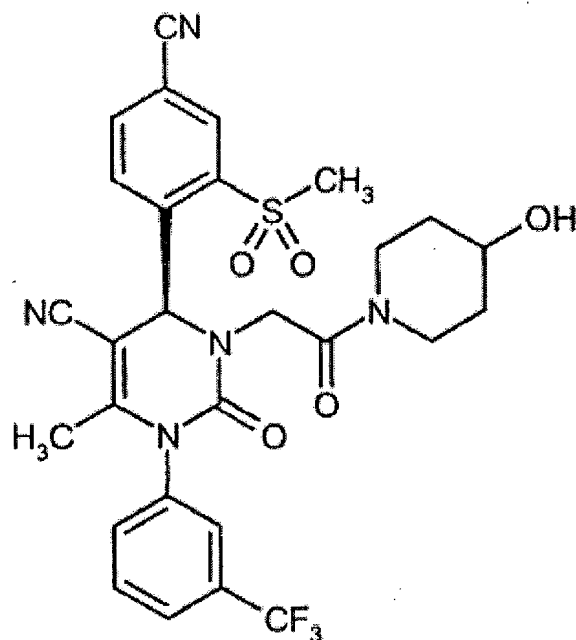
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (50 mg, 96 μ mol; ejemplo 21) en DMF (2 ml), se mezcló a 0°C con HATU (183 mg, 482 μ mol, 5 eq.) y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadieron 2-oxopiperazina (48,3 mg, 482 μ mol, 5 eq.) así como *N,N*-diisopropiletilamina (62 mg, 482 μ mol, 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 30 min a TA hasta alcanzar una conversión completa (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (32 mg, 55% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,05 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 601,2 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,20-3,65 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 2H), 4,45 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,65-8,10 (m, 5H), 8,30-8,45 (m, 3H).

Ejemplo 26

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-{2-[4-hidroxipiperidin-1-il]-2-oxoetil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



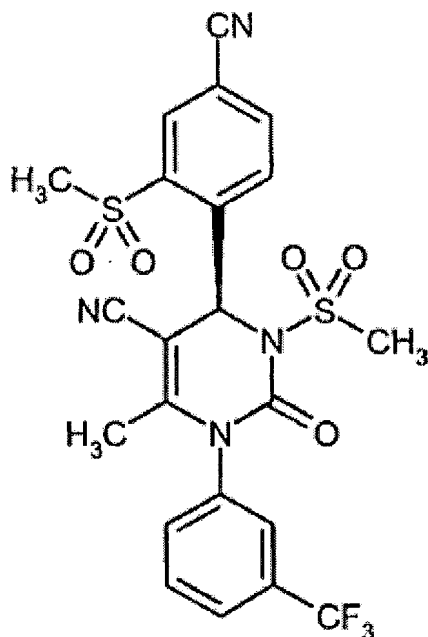
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso ácido 2-[(6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il]acético (45 mg, 87 μmol ; ejemplo 21) en DMF (1,5 ml), se mezcló a 0°C con HATU (165 mg, 434 μmol , 5 eq.) y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadieron 4-hidroxipiperidina (43,9 mg, 434 μmol , 5 eq.) así como *N,N*-diisopropiletilamina (56 mg, 434 μmol , 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 16 h a TA, hasta alcanzar la conversión completa (control de HPLC). Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (51 mg, 98% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,13$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 602,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,65-8,10 (m, 4H), 8,30-8,45 (m, 3H).

Ejemplo 27

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (69,1 mg, 150 μ mol; ejemplo 6) en THF (2 ml) y se mezcló a 0°C con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 7,2 mg, 180 μ mol). Se calentó a TA y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadió gota a gota lentamente una solución de cloruro de metanosulfonilo (20,6 mg, 180 μ mol, 1,2 eq.) en THF (1 ml). Después de 16 h de tiempo de reacción, se añadió más cloruro de metanosulfonilo (6,7 mg, 60 μ mol, 0,4 eq.) y se agitó de nuevo durante 60 h a TA. Se concentró entonces la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (47 mg, 58% d.t.).

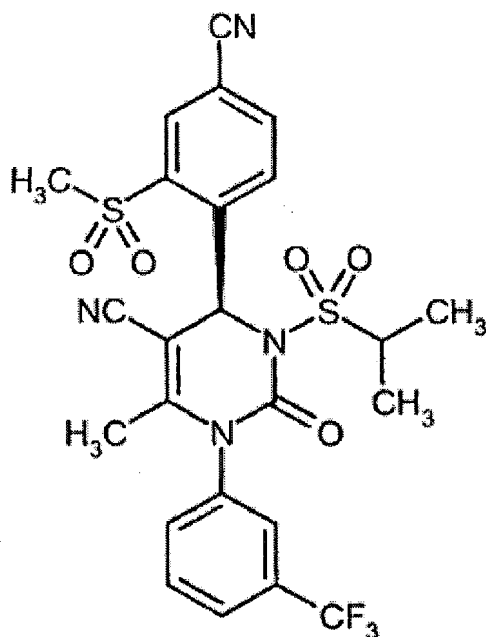
CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 539,0 (30) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 353,3 (100), 415,9 (50), 457,2 (80), 535,6 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), ~3,40 (2s, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,75-8,35

(m, 6H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 28

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(isopropilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



5

Análogamente a la preparación del ejemplo 27, se hicieron reaccionar entre sí (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 217 μ mol; ejemplo 6), hidruro de sodio (al 60%, 11,2 mg, 282 μ mol) y cloruro de 2-propanosulfonilo (40,3 mg, 282 μ mol) durante 16 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (88 mg, 72% d.t.).

10

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,15 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 567,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 565,2 (100) $[M-H]^-$

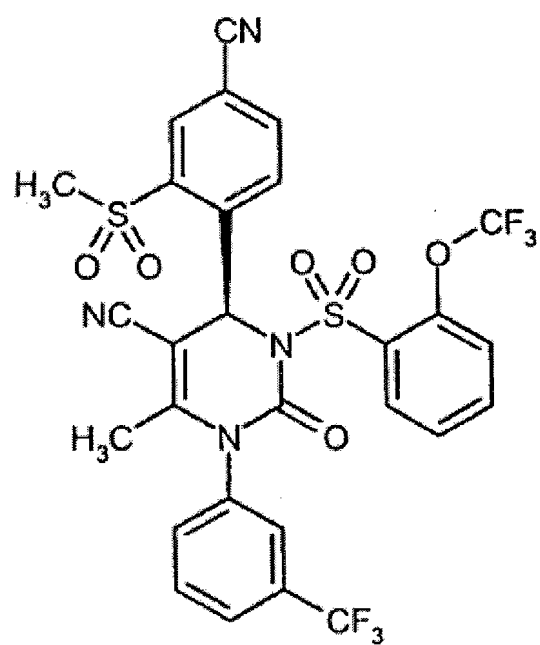
RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,10 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,75-8,25 (m, 6H), 8,55 (s, 1H).

15

Ejemplo 29

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-2-oxo-1-[3-

(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



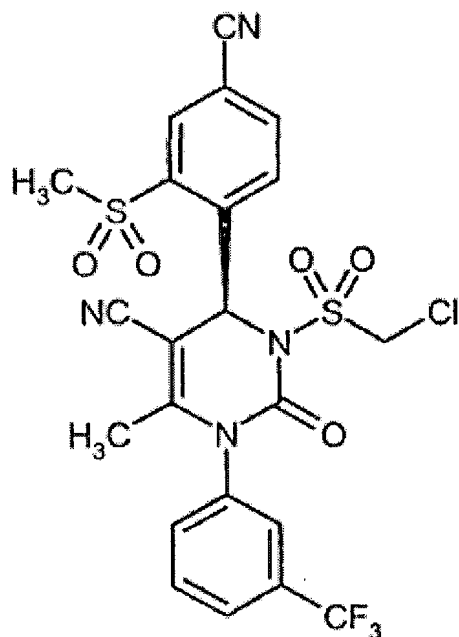
Análogamente a la preparación del ejemplo 27, se hicieron reaccionar entre sí (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 217 μ mol; ejemplo 6), hidruro de sodio (al 60%, 11,2 mg, 282 μ mol) y cloruro de [2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonilo (73,6 mg, 282 μ mol) durante 16 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (115 mg, 77% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,39 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 685,0 (40) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 457,5, (100), 683,6 (80) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 7,35-8,40 (m, 1H), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 30

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-((clorometil)sulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



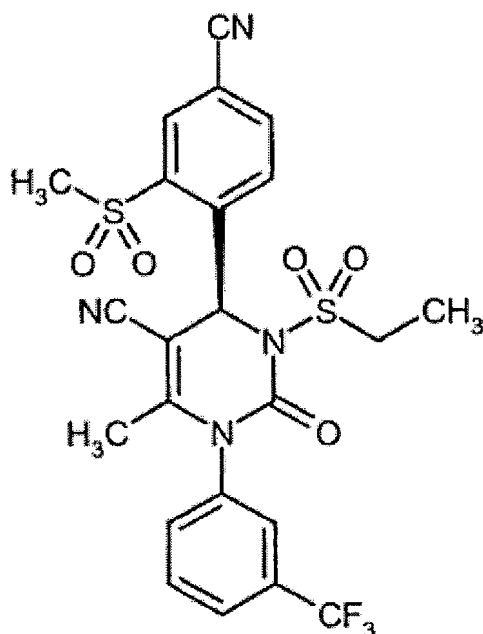
Análogamente a la preparación del ejemplo 27, se hicieron reaccionar entre sí (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 217 μmol ; ejemplo 6), hidruro de sodio (al 60%, 11,3 mg, 282 μmol) y 5 cloruro del ácido clorometanosulfónico (42 mg, 282 μmol) durante 3 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (86 mg, 69% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,11 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 573,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 571,1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,80-8,35 (m, 6H), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 31

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(etilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



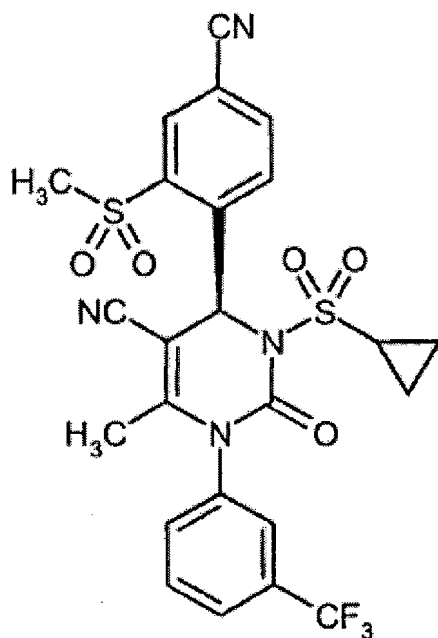
Análogamente a la preparación del ejemplo 27, se hicieron reaccionar entre sí (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 217 μmol ; ejemplo 6), hidruro de sodio (al 60%, 11,2 mg, 282 μmol) y 5 cloruro del ácido etanosulfónico (36 mg, 282 μmol) durante 3 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (99 mg, 83% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,06$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 553,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 416,2 (50), 551,2 (90) $[\text{M}-\text{H}]^-$

10 RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,15$ (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,70-8,35 (m, 6H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 32

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(ciclopropilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



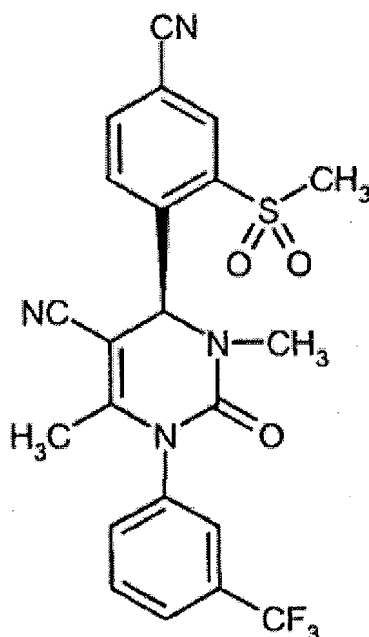
Análogamente a la preparación del ejemplo 27, se hicieron reaccionar entre sí (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 217 μ mol; ejemplo 6), hidruro de sodio (al 60%, 11,2 mg, 282 μ mol) y
 5 cloruro de ciclopropilsulfonilo (39,7 mg, 282 μ mol) durante 16 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (57 mg, 47% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,07 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 565,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 416,2 (80), 563,2 (80) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,30 (m a, 1H), 0,85 (m a, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,75-8,35 (m, 6H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 33

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Procedimiento A:

Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-

5 carbonitrilo (75 mg, 163 μ mol; ejemplo 6) en THF (2 ml) y se mezcló con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 9,2 mg, 228 μ mol). Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (32,4 mg, 14,2 μ l, 228 μ mol) y se agitó la mezcla durante otros 120 min a TA. Se purificó entonces directamente la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil-100A, C-18 5 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 80:20). Se

10 obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (18 mg, 23% d.t.).

Procedimiento B:

Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-

15 carbonitrilo (460,4 mg, 1 mmol; ejemplo 6) en THF absoluto (10 ml) y se mezcló a -78°C con una solución de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) 1 M en THF (1 ml; 1 eq.). Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (710 mg; 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 60 h con calentamiento gradual de -78°C a TA. Se purificó entonces directamente la mezcla de reacción

mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (454 mg, 96% d.t.).

Procedimiento C:

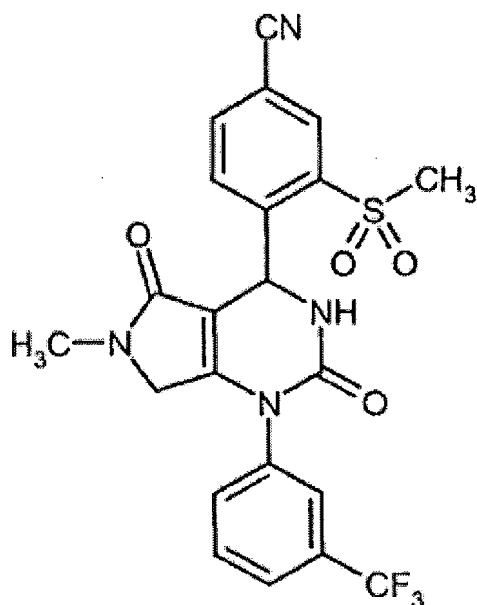
- 5 Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonato de sodio (150 mg, 65 μ mol; aprox. 21% de pureza) en atmósfera de argón en un tubo de vidrio resistente a la presión en DMF (1 ml). Se añadieron tamices moleculares (4 Å, 20 mg) y yoduro de metilo (82 μ l, 1,3 mmol; 20 eq.). Se calentó a 115°C el tubo sellado durante 15 h. Se filtró después la mezcla de reacción y se concentró el
- 10 filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA). Después de la liofilización, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (29,4 mg, 95% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,21 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 475,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 473,2 (100) $[M-H]^-$

- 15 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,65-8,40 (m, 6H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 34

(rac)-4-{6-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirroló-[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



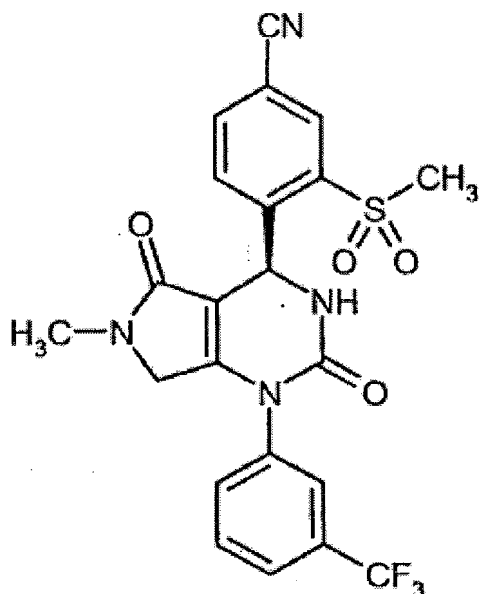
Se mezcló (rac)-6-(bromometilo)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de 2,3-dibromopropilo (758,2 mg, 1,0 mmol; ejemplo 7A) en atmósfera protectora de argón con una solución de metilamina en THF 1 M (20 ml, 20,0 mmol, 20 eq.) y se agitó durante 30 min a TA. Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 µm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (328 mg, 67% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,61$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 491,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 489,1 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,65 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,70- 7,85 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 35

4-((4S)-6-Metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrol-3,4-dipirimidin-4-il)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo

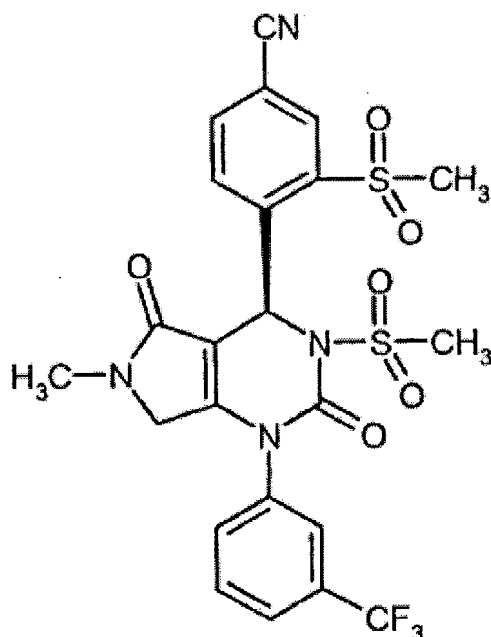


Se separó (rac)-4-{6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo-[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (ejemplo 34, 190 mg) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; preparación de muestra: se disolvió la muestra en 70 ml de metanol/acetonitrilo/MTBE 25:10:35; volumen de inyección: 1 ml; eluyente: MTBE/metanol 75:25 (0-7 min); flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. De este modo, se obtuvieron 97 mg (100% d.t., >99,0% ee) del enantiómero 4S. Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: MTBE/metanol 75:25; flujo: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección: 220 nm; T_R = 6,62 min].

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 1,59 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 491,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 446,2 (70), 489,2 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 36

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

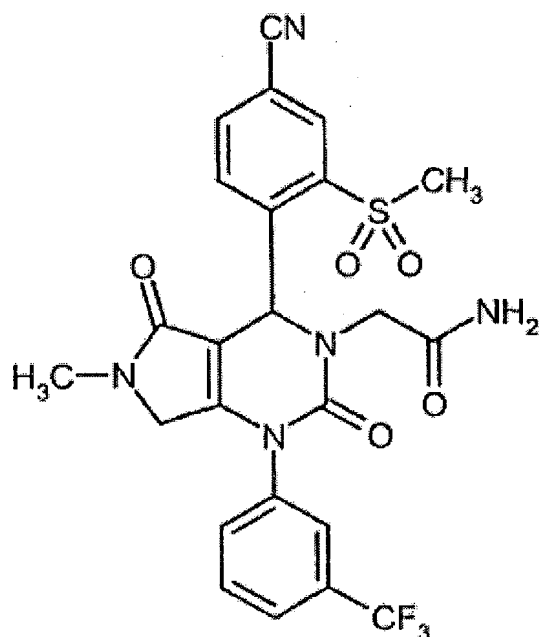


Análogamente a la preparación del ejemplo 27, se hicieron reaccionar entre sí 4-((4S)-6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (20 mg, 41 μ mol; ejemplo 35), hidruro de sodio (al 60%, 2,3 mg, 57 μ mol) y cloruro de metanosulfonilo (6,5 mg, 57 μ mol) durante 2 h. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,7 mg, 7% d.t.). Además, se recuperaron 6,4 mg (32% d.t.) del material de partida.

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,10 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 569,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 568,4 (100) $[M-H]^-$.

10 **Ejemplo 37**

(rac)-2-{4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-3-il}acetamida



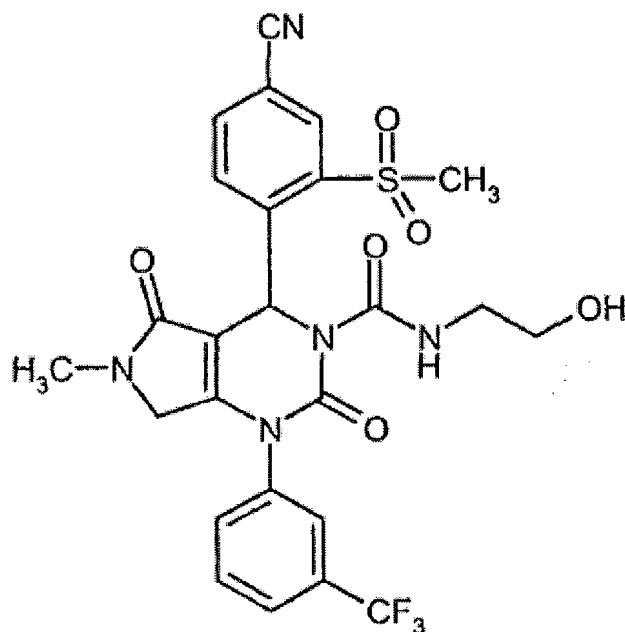
Se obtuvo el compuesto del título a partir de (rac)-4-{6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonil)-benzonitrilo (ejemplo 34) análogamente a la síntesis multietapa de 2-[(6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]acetamida (ejemplo 22) a partir de (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 6).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,44$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 548,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 546,1 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,70 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,75-7,85 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,20-8,30 (m, 2H), 8,35 (s, 1H) [un grupo metilo oculto por el pico de disolvente].

Ejemplo 38

(rac)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-*N*-(2-hidroxietil)-6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4,5,6,7-hexahidro-3*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-3-carboxamida

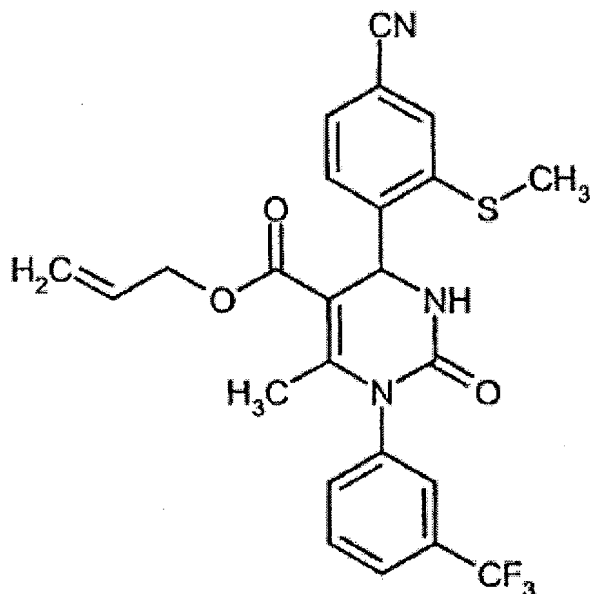


Se obtuvo el compuesto del título a partir de (rac)-4-{6-metil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonyl)-benzonitrilo (ejemplo 34) análogamente a la síntesis multietapa de (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-*N*-(2-hidroxietil)-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-carboxamida (ejemplo 10) a partir de (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 6).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,56$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 578,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 489,2 (100), 576 (70) $[M-H]^-$.

10 **Ejemplo 39**

Éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

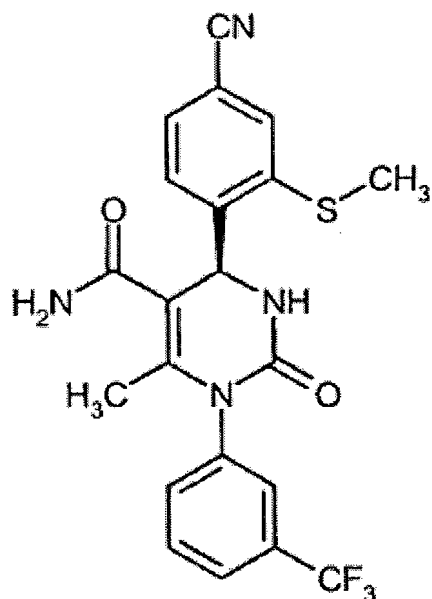


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (1,46 g, 8,04 mmol) y pentóxido de difósforo (761 mg, 5,36 mmol) durante una noche a 50°C. Se diluyó entonces con MTBE (27 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfanil)benzonitrilo (1,18 g, 6,70 mmol; ejemplo 9A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (1,37 g, 6,70 mmol) así como acetoacetato de alilo (1,43 g, 10,1 mmol). Se agitó la mezcla durante una noche a reflujo. Para el procesamiento, se eliminó el disolvente a vacío, se suspendió el residuo en dietiléter y se separó entonces por filtración con succión. Se obtuvieron 978 mg (19% d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,37$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 488,3 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 486,2 (65) $[M-H]$.

Ejemplo 40

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

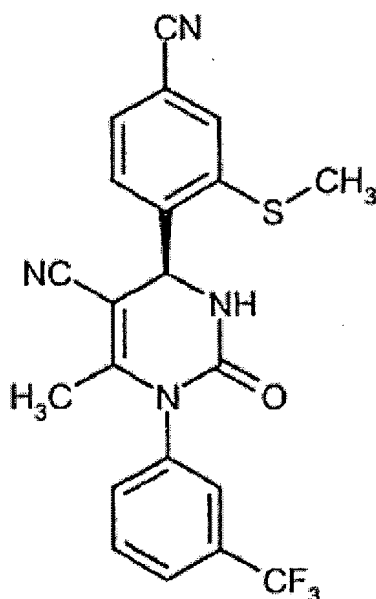


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se disolvió ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (240 mg, 0,536 mmol; ejemplo 11A) en THF (5 ml) y se mezcló con PyBOP (419 mg, 0,805 mmol) y trietilamina (380 mg, 3,76 mmol). Después de una corta agitación, se enfrió a 0°C y se mezcló con cloruro de amonio (143 mg, 2,68 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a TA y se añadió entonces el contenido del matraz a ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas reunidas con ácido clorhídrico 1 N y con solución saturada de sal común, se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 161 mg (67% d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 0,99$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 447,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 445,3 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 41

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se disolvió (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (95,0 mg, 0,213 mmol; ejemplo 40) en THF (4 ml) y se mezcló con hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltriethyl (reactivo de Burgess; 101 mg, 0,426 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, el control de HPLC mostró una conversión completa. Se diluyó con acetato de etilo (4 ml) y con agua (1 ml). Se añadió entonces la mezcla a una columna Merck Extrelut® NT3 y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa. Después de concentrar las fracciones de producto, se obtuvieron 96,0 mg (cuantitativo) del compuesto del título.

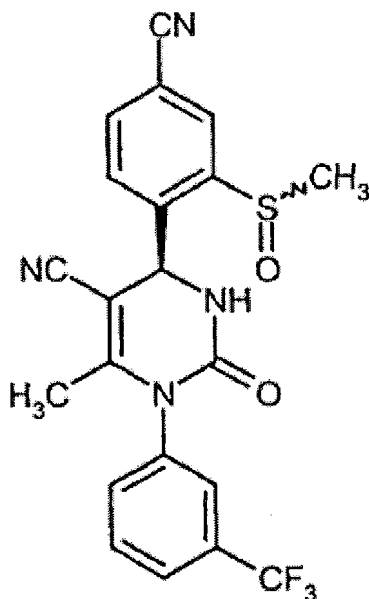
HPLC (procedimiento 3): $T_R = 4,61$ min.

EM (DCI / NH_3): $m/z = 429,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $446,1$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,80$ (s, 3H), $2,61$ (s, 3H), $5,76$ (s, 1H), $7,67-7,89$ (m, 7H), $8,28$ (s, 1H).

Ejemplo 42

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfinil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Procedimiento A:

Se disolvió (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 41; 55 mg, 0,13 mmol) en etanol (5,5 ml) y se mezcló con metiltroxorrenio (3,20 mg, 0,013 mmol) así como peróxido de hidrógeno (16,0 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 60 min a TA, se concentró entonces a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 27 mg (47% d.t.) del compuesto diana en forma de una mezcla diastereoisomérica.

Procedimiento B:

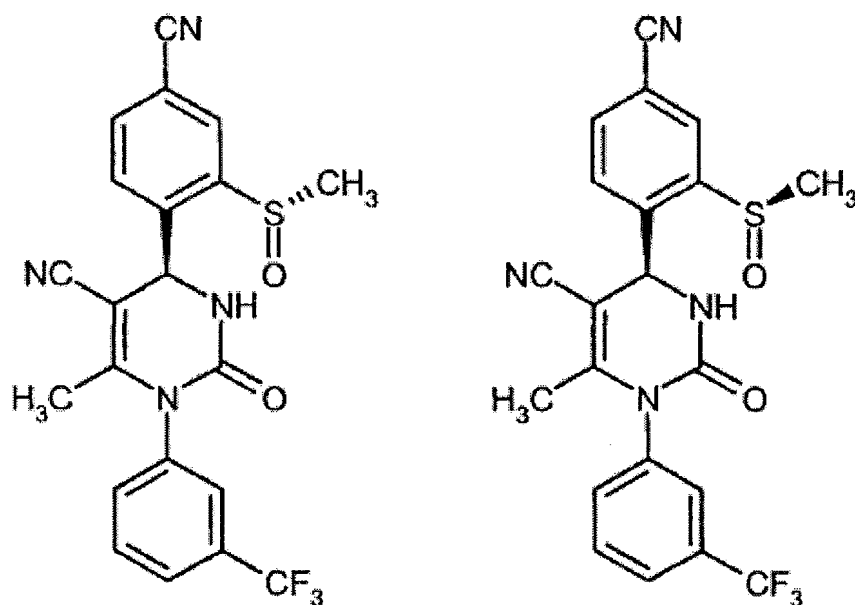
Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfanil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (3,00 g, 7,00 mmol; ejemplo 41) en metanol/agua (5:1, ~60 ml), se mezcló con peryodato de sodio (2,85 g, 13,30 mmol; 1,9 eq.) y se agitó durante 16 h a 30°C. Se añadió después la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 75 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano → acetato de etilo). Se obtuvo un sólido incoloro (1,6 g, 51% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,05$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 445,0 (100) $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(S)-metilsulfinil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo y

5 (4S)-4-{4-ciano-2-[(R)-metilsulfinil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (separación de diastereómeros)



Se separó (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfinil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 42; 27 mg) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los diastereómeros enantioméricamente puros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; preparación de muestra: se disolvió la muestra en 2 ml de metanol + 4 ml de MTBE; volumen de inyección: 600 μ l; eluyente: MTBE/metanol 80:20; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; 10 eluyente: MTBE/metanol 75:25; flujo: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección: 230 nm].

Diastereómero 1:

Rendimiento: 20 mg

$T_R = 4,71$ min, ee >99,0%

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,02$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 445,0 (100) $[M+H]^+$;

EM (ESIneg): m/z (%) = 442,9 (80) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,94 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 7,17 (s, 1H),

5 7,42-7,56 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,01 (s, 1H).

Diastereómero 2:

Rendimiento 7 mg

$T_R = 6,04$ min, ee >99,0%

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,02$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 445,0 (100) $[M+H]^+$;

10 EM (ESIneg): m/z (%) = 442,9 (100) $[M-H]^-$

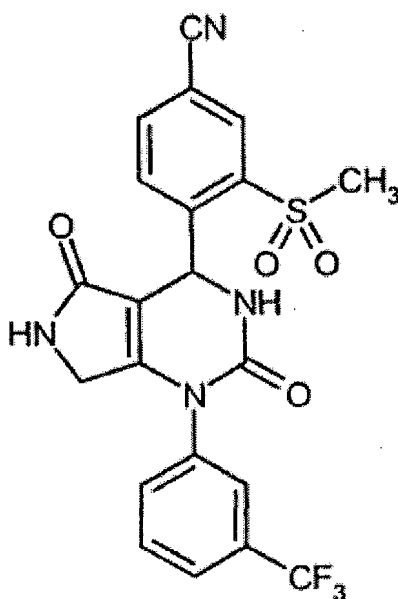
RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,97 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 5,97 (s a, 1H), 7,06 (s a, 1H),

7,31-7,50 (m, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 44

(rac)-4-{2,5-Dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-

15 3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Se disolvió (rac)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-

(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; ejemplo 13A) en acetonitrilo (4 ml), se mezcló con una solución de amoníaco 7 N en metanol (5 ml) y se agitó durante 60 min a TA. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se agitó el residuo en acetonitrilo (3 ml). Se separaron los cristales generados por filtración con succión, se lavaron con acetonitrilo y agua y para purificación adicional se separaron mediante HPLC preparativa [columna: Sunfire C-18, 5 μ m, 19 mm x 150 mm; preparación de muestra: se disolvió la muestra en 3 ml de acetonitrilo + 3 ml de solución acuosa de TFA al 1% + 2 ml de THF; volumen de inyección: 1000 μ l; eluyente: acetonitrilo/agua/TFA acuoso al 1% 25:60:15 (0-12 min); flujo: 25 ml/min; temperatura: 40°C; detección: 210 nm]. Se obtuvieron 59 mg (36% d.t.) del compuesto diana.

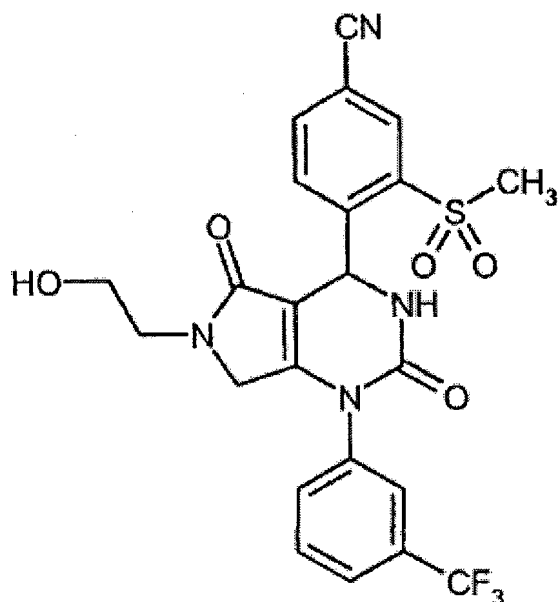
HPLC (procedimiento 2): T_R = 3,89 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 476,9 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,53 (s, 3H), 3,75 (dd, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,70-7,86 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

15 **Ejemplo 45**

(rac)-4-{6-(2-Hidroxietil)-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Se disolvió (rac)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se mezcló con 2-aminoetanol (62,5 mg, 1,02 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Se purificó después directamente la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 μ m, 100 Å; eluyente A: agua con 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B $\rightarrow$ 2 min 10% de B $\rightarrow$ 9 min 90% de B $\rightarrow$ 12 min 90% de B $\rightarrow$ 12,1 min 10% de B $\rightarrow$ 15 min 10% de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 98 mg (54% d.t.) del compuesto el título.

HPLC (procedimiento 2): T_R = 3,79 min.

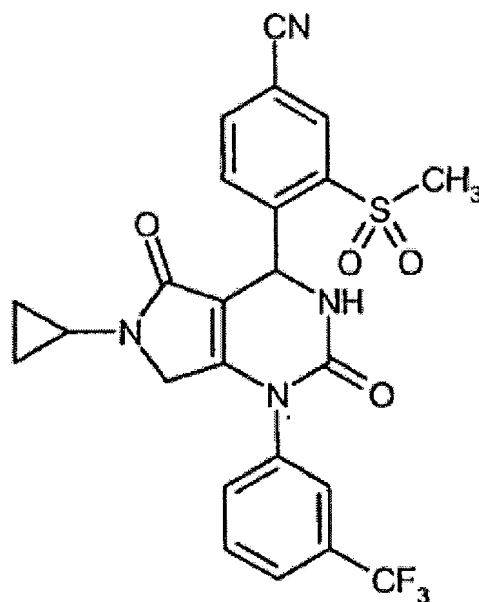
EM (ESIpos): m/z (%) = 521,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,14-3,42 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,93 (d, 2H), 4,63 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,80-7,87 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 46

(rac)-4-{6-Ciclopropil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrólo-[3,4-

d[pirimidin-4-il]-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Se disolvió (rac)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se mezcló con ciclopropilamina (58,4 mg, 1,02 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Se purificó después la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 μ m, 100 Å; eluyente A: agua con 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B $\rightarrow$ 2 min 10% de B $\rightarrow$ 9 min 90% de B $\rightarrow$ 12 min 90% de B $\rightarrow$ 12,1 min 10% de B $\rightarrow$ 15 min 10% de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se combinaron las fracciones que contenían producto y se sometieron a una nueva separación HPLC [columna: Sunfire C-18, 5 μ m, 19 mm x 150 mm; preparación de muestra: se disolvió la muestra en 2 ml de acetonitrilo + 2 ml de solución acuosa de TFA al 1% + 1 ml de THF; volumen de inyección: 1000 μ l; eluyente: acetonitrilo/agua/TFA al 1% 35:52:13 (0-10 min); flujo: 25 ml/min; temperatura: 40°C; detección: 210 nm]. Se obtuvieron así 38 mg (22% d.t.) del compuesto del título.

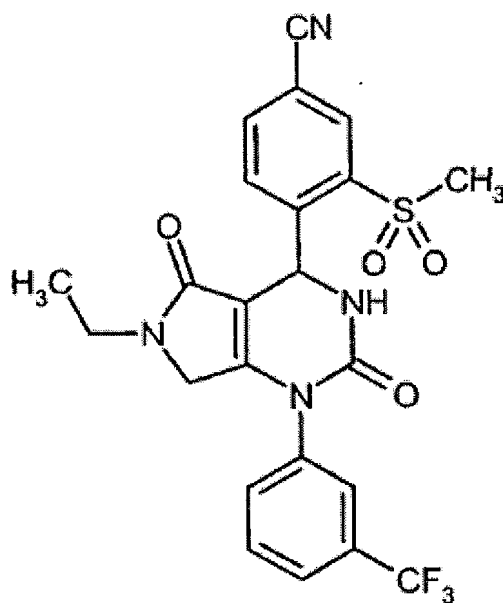
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,24 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 516,9 (100) $[M+H]^+$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,48-0,60 (m, 4H), 2,43-2,48 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,80-7,85 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 47

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



Se disolvió (rac)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se mezcló con etilamina (46,1 mg, 1,02 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Se purificó después directamente la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 μm, 100 Å; eluyente A: agua con 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B → 2 min 10% de B → 9 min 90% de B → 12 min 90% de B → 12,1 min 10% de B → 15 min 10% de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 120 mg (70% d.t.) del compuesto del título.

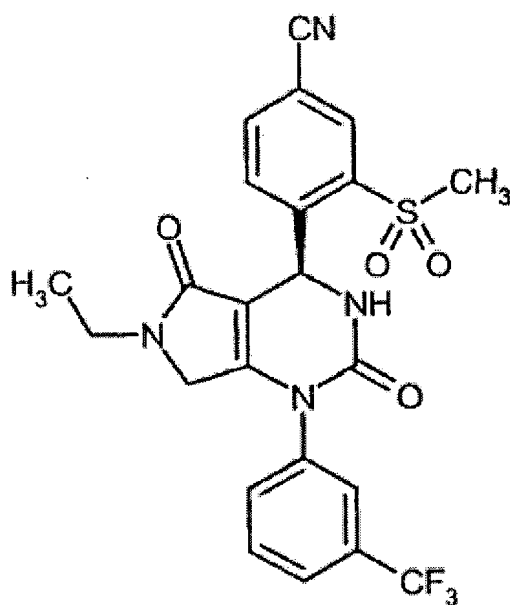
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,20 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 505,0 (100) [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,94 (t, 3H), 3,11-3,26 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 48

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



- Se separó (rac)-4-{6-etil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il}-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo (ejemplo 47; 120 mg), mediante
 10 cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μm, 250 mm x 20 mm; preparación de muestra: se disolvió la muestra en 1 ml de metanol + 1 ml de acetonitrilo + 3 ml de MTBE; volumen de inyección: 700 μl; eluyente: MTBE/metanol 80:20; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. De este modo, se obtuvieron 42 mg (84% d.t., >99,0% de ee) del enantiómero 4*S*. Se determinó cromatográficamente el exceso
 15 enantiomérico (valor de ee) [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: MTBE/metanol 80:20; flujo: 1 ml/min; temperatura: 25°C; detección: 230 nm; T_R= 6,83 min].

HPLC (procedimiento 2): T_R= 4,20 min.

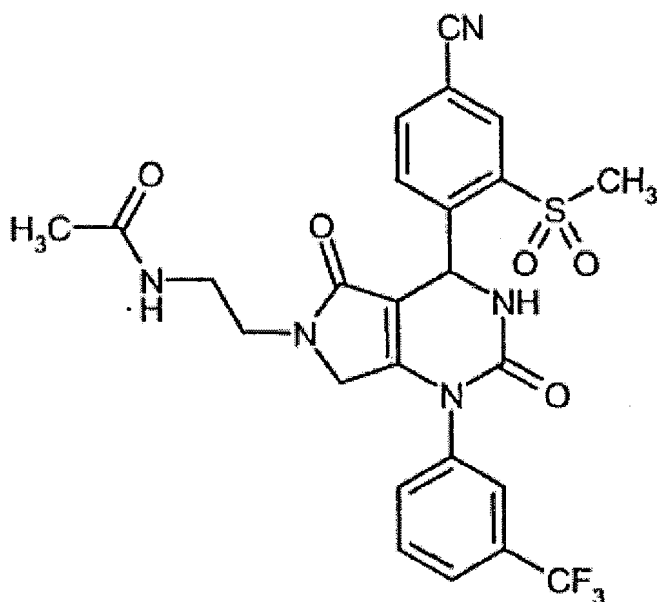
EM (DCI / NH₃): m/z (%) = 505,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,94 (t, 3H), 3,10-3,27 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,80-7,88 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Valor del poder rotativo: [α]_{Na}²⁰ = -107° (c = 0,230 en acetona).

Ejemplo 49

(rac)-N-(2-{4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,7-hexahidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}acetamida



Se disolvió (rac)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se mezcló con N-(2-aminoetil)acetamida (105 mg, 1,02 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Se purificó después la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C 18, 125 mm x 20 mm, 5 μm, 100 Å; eluyente A: agua con 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B → 2 min 10% de B → 9 min 90% de B → 12 min 90% de B → 12,1 min 10% de B → 15 min 10% de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 107 mg (56% d.t.) del compuesto del título.

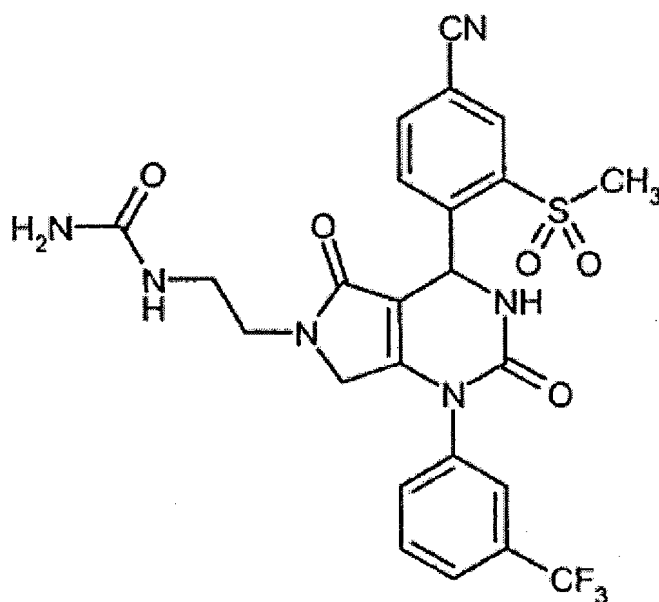
HPLC (procedimiento 2): $T_R = 3,78$ min.

EM (DCI / NH_3): m/z (%) = 562,1 (25) $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,66 (s, 3H), 2,97-3,24 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,73-7,86 (m, 4H), 7,98 (s, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

5 Ejemplo 50

(rac)-1-(2-{4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4,5,7-hexahidro-6H-pirrollo[3,4-*d*]pirimidin-6-il}etil)urea



Se disolvió (rac)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,34 mmol; ejemplo 13A) en acetonitrilo (5 ml), se mezcló con 1-(2-aminoetil)urea (106 mg, 1,02 mmol) y se agitó durante una noche a TA. Se purificó después la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (columna: Kromasil C18, 125 mm x 20 mm, 5 μm , 100 Å; eluyente A: agua con 0,01% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 10% de B $\rightarrow$ 2 min 10% de B $\rightarrow$ 9 min 90% de B $\rightarrow$ 12 min 90% de B $\rightarrow$ 12,1 min 10% de B $\rightarrow$ 15 min 10% de B; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 254 nm). Se obtuvieron 69 mg (34% d.t.) del compuesto diana.

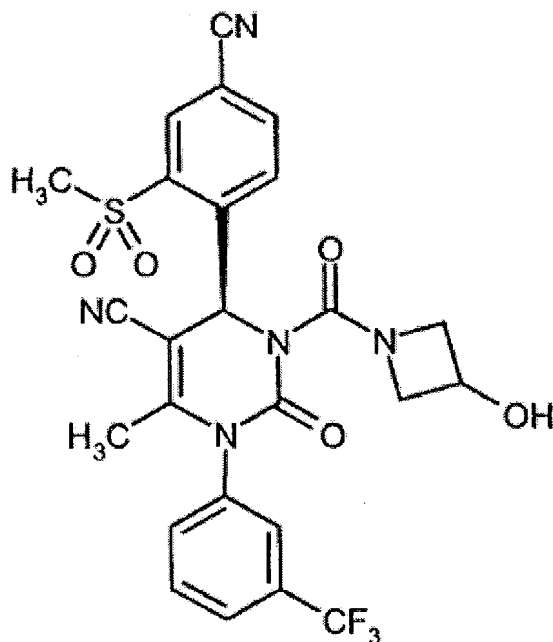
HPLC (procedimiento 2): T_R = 3,69 min.

EM (DCI / NH_3): m/z (%) = 563,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2,90-3,24 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,85 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,73-7,86 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,10-8,14 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 51

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-3-[(3-hidroxiacetidin-1-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; ejemplo 6A) con clorhidrato de acetidin-3-ol (42,0 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (40 mg, 56% d.t.).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,20 min.

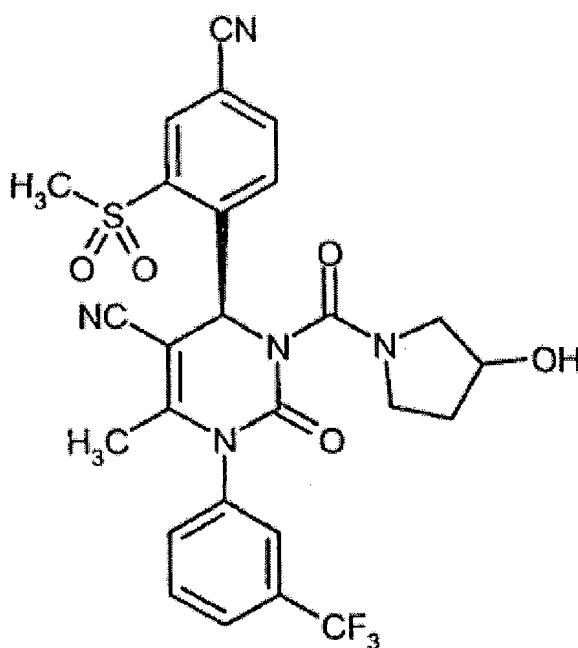
EM (DCI / NH_3): m/z (%) = 560 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 577,2 $[\text{M}+\text{NH}]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,81 (s, 3H), 3,38-3,61 (m, 4H), 3,79-4,08 (m, 2H),

4,22-4,45 (m, 2H), 5,74 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,74-7,90 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,36-8,43 (m, 2H).

Ejemplo 52

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (78,0 mg, 0,125 mmol; ejemplo 6A) con pirrolidin-3-ol (32,6 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (58 mg, 81% d.t.).

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,31 min.

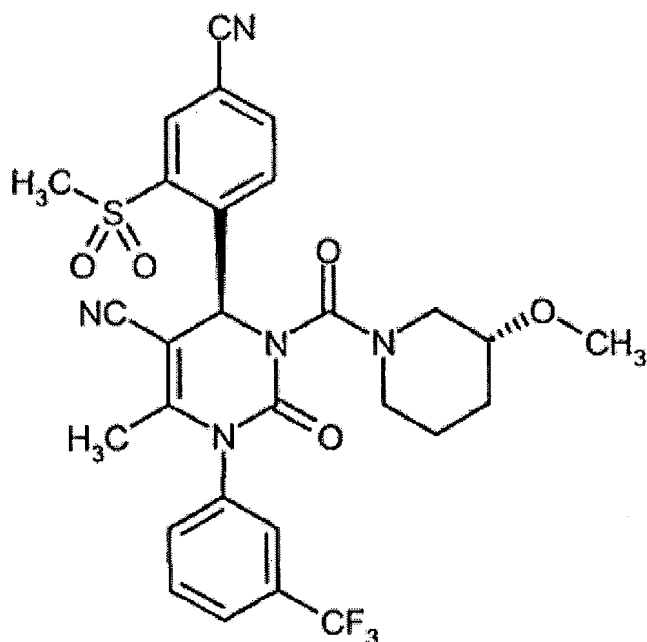
EM (ESIpos): m/z (%) = 574,3 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,61-1,93 (m, 5H), 2,87-3,26 (m, 2H), 3,42-3,84 (m, 5H), 4,13-4,29 (m, 1H), 4,83-5,10 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,73-7,90 (m, 3H), 7,98-8,42 (m, 4H).

Ejemplo 53

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[(3R)-3-metoxipiperidin-1-il]carbonil-6-metil-2-oxo-1-[3-

(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; ejemplo 6A) con (3R)-3-metoxipiperidina (44,2 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (45 mg, 57% d.t.).

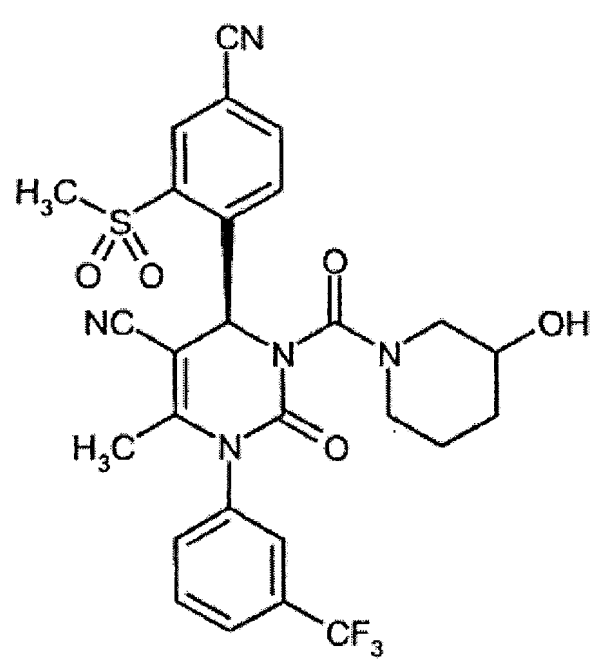
HPLC (procedimiento 2): $T_R = 4,70$ min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 602,0 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,15-1,94 (m, 7H), 2,63-4,24 (m, 11H), 6,76-6,88 (m, 1H), 7,38-8,55 (m, 7H).

Ejemplo 54

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Según las instrucciones generales 1, se hizo reaccionar (6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-carboxilato de 4-nitrofenilo (80,0 mg, 0,128 mmol; ejemplo 6A) con piperidin-3-ol (38,8 mg, 0,384 mmol) en acetonitrilo (1 ml) hasta el compuesto diana (58 mg, 77% d.t.).

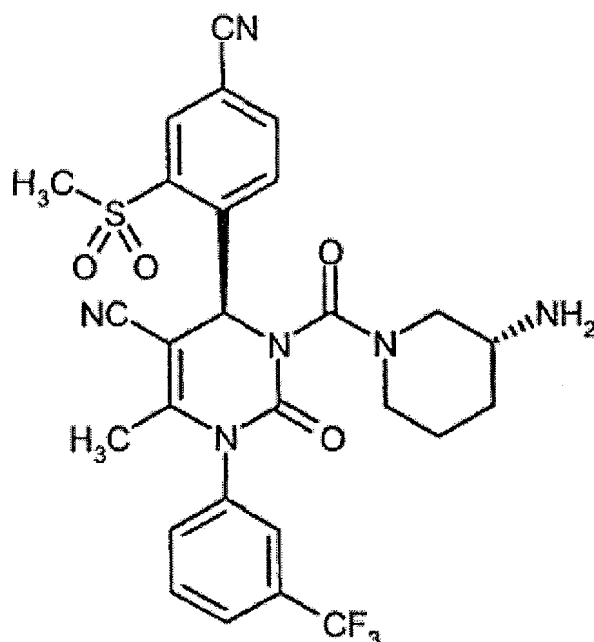
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,31 min.

EM (DCI / NH_3): m/z (%) = 588 $[M+H]^+$, 605,2 $[M+NH_4]^+$

RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 0,78-1,92 (m, 7H), 2,24-5,00 (m, 9H), 6,75-6,87 (m, 1H), 7,72-8,07 (m, 4H), 8,18-8,52 (m, 3H).

Ejemplo 55

(4*S*)-3-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-il]carbonil-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se disolvió [(3*R*)-1-[[[(6*S*)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2*H*)-il]carbonil]piperidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo (ejemplo 12A; 56,0 mg, 0,082 mmol) en una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (2,15 ml) y se agitó durante 60 min a TA. Después, se concentró el contenido del matraz y se recogió el residuo en diclorometano (15 ml) y lejía de sosa 2 N (15 ml). Después de agitar, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se obtuvieron 47 mg (96% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,17 min.

EM (ESIpos): m/z (%) = 587,0 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40-1,84 (m, 7H), 2,03-2,35 (m, 2H), 2,74-2,90 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,74-4,05 (m, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,73-8,06 (m, 4H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,48 (d, 1H).

Instrucciones generales 2: síntesis de derivados de *N*-aminocarbonildihidropirimidinona

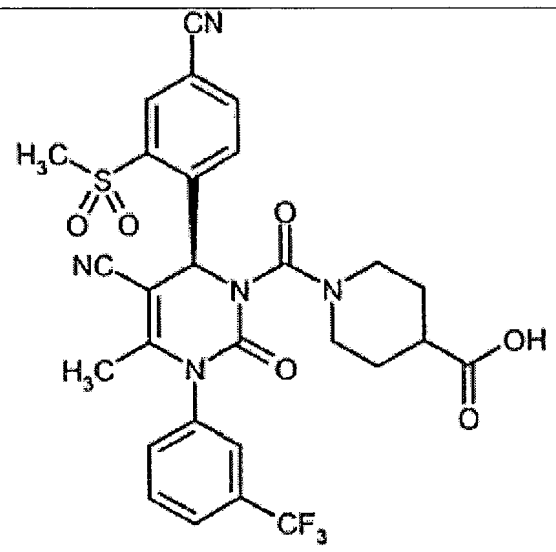
(procedimiento B)

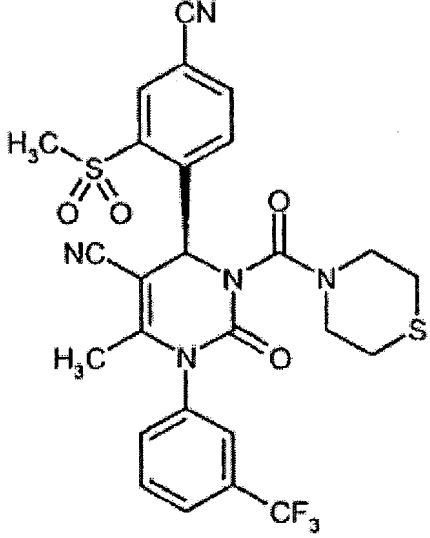
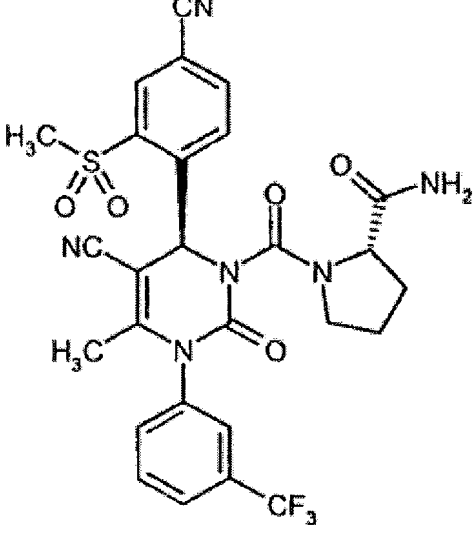
Se disolvieron 0,1 mmol de la correspondiente amina en 0,2 ml de acetonitrilo y se

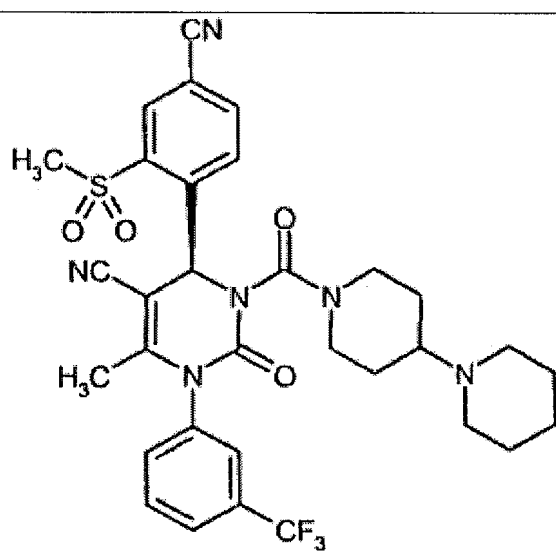
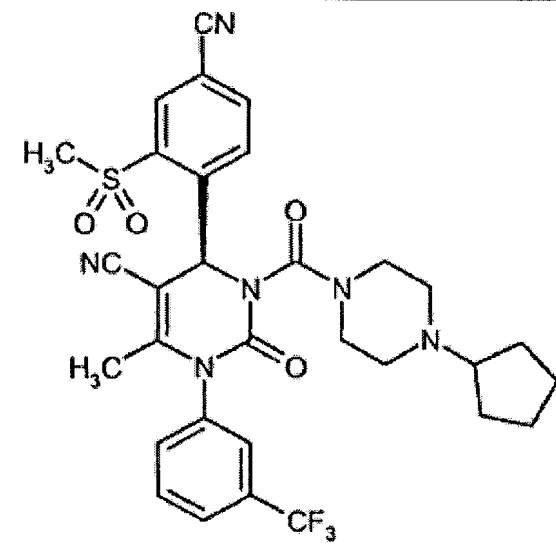
mezclaron con 25,8 mg (0,2 mmol) de diisopropiletilamina así como 62,5 mg (0,1 mmol) de (6S)-5-ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de 4-nitrofenilo (ejemplo 6A) disuelto en 0,6 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente y se evaporó entonces el acetonitrilo en centrífuga a vacío. Se disolvió el producto bruto en 0,5 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC/EM preparativa (procedimiento 7).

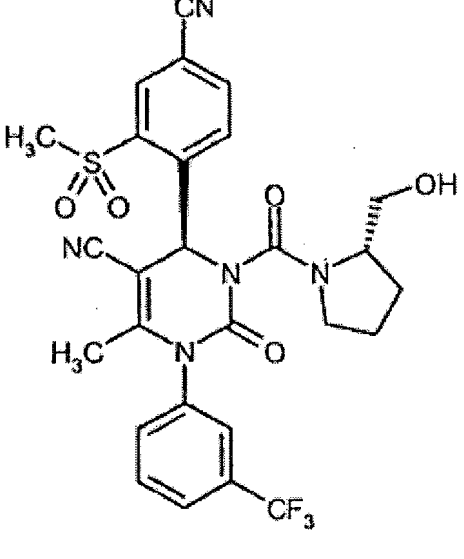
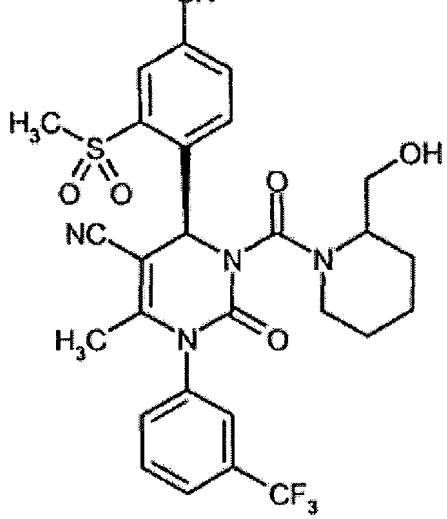
Según las instrucciones generales 2, se prepararon los ejemplos de realización reproducidos en la Tabla 1:

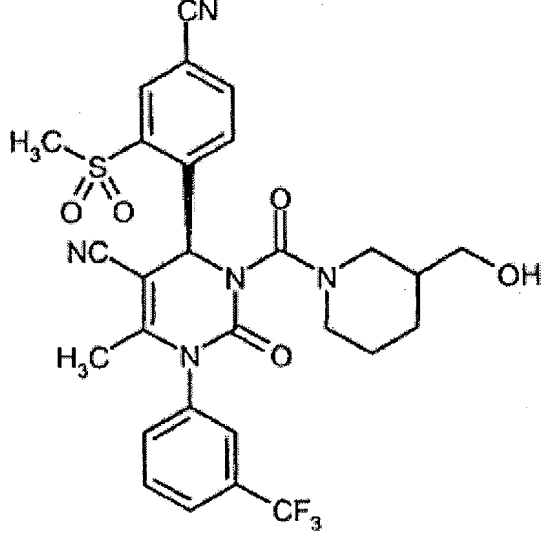
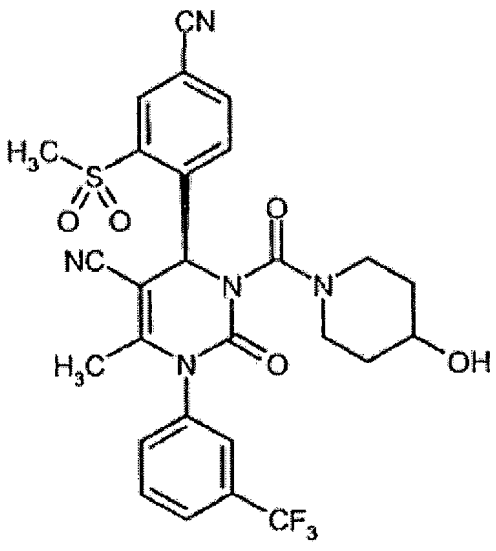
Tabla 1

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
56		EM (ESIpos): m/z= 616 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,01 min

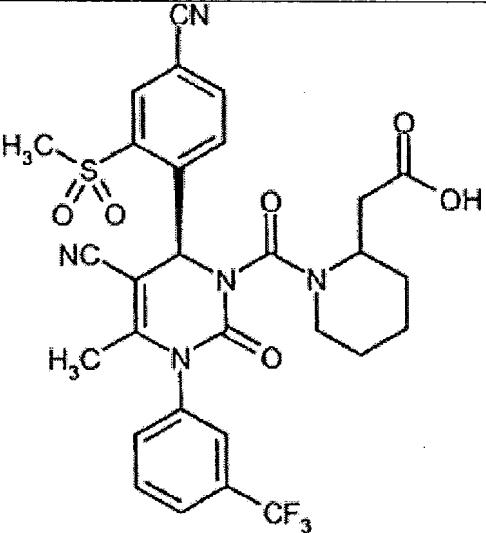
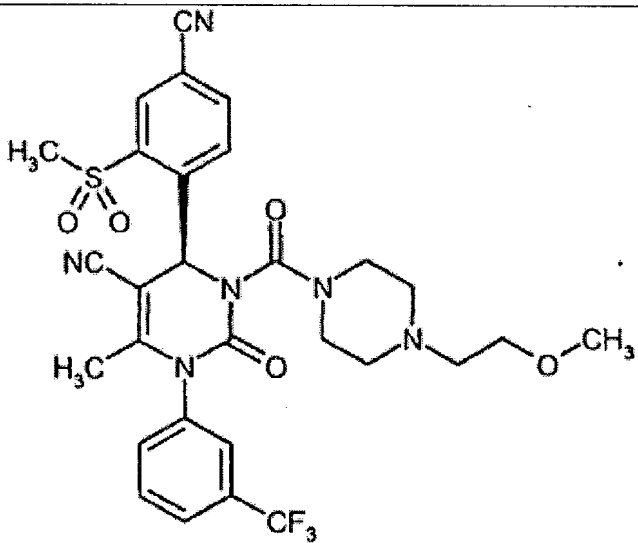
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
57		EM (ESIpos): m/z= 590 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,21 min
58		EM (ESIpos): m/z= 601 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,97 min

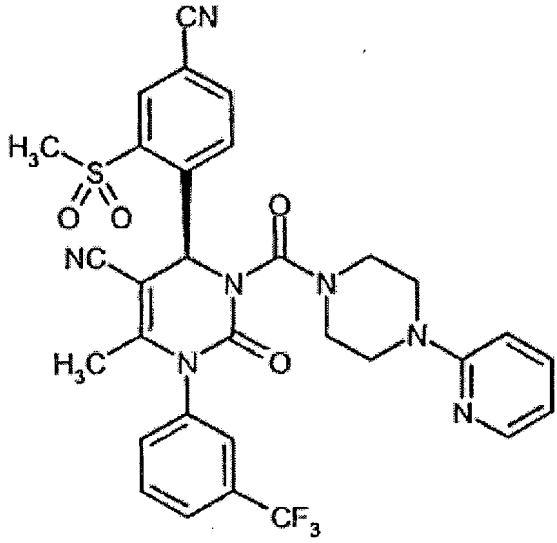
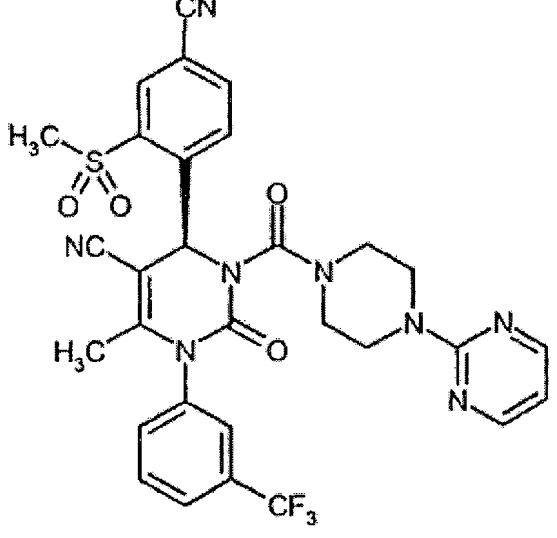
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
59		EM (ESIpos): m/z= 655 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,57 min
60		EM (ESIpos): m/z= 641 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,61 min

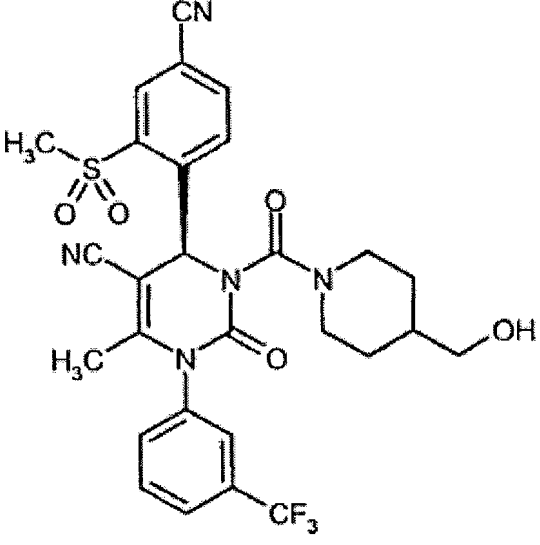
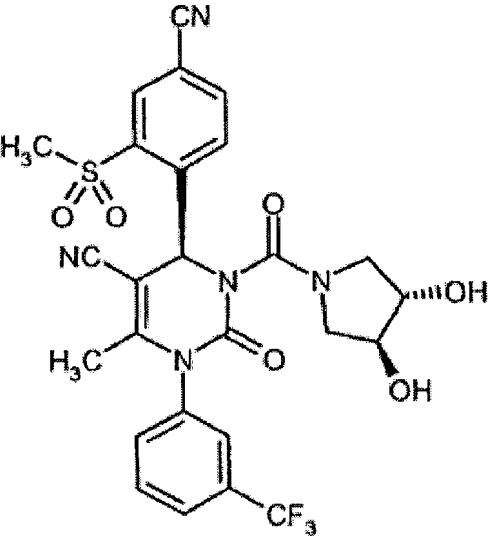
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
61	 <chem>Cc1nc(C2=CC(=CC=C2C3=CC(=CC=C3)C#N)C(=O)N(C2=O)C(=O)N4CCCC4O)nc(C#N)c1S(=O)(=O)C5=CC=C(C#N)C=C5</chem>	EM (ESIpos): m/z= 588 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,04 min
62	 <chem>Cc1nc(C2=CC(=CC=C2C3=CC(=CC=C3)C#N)C(=O)N(C2=O)C(=O)N4CCCCC4CO)nc(C#N)c1S(=O)(=O)C5=CC=C(C#N)C=C5</chem>	EM (ESIpos): m/z= 602 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,09 min

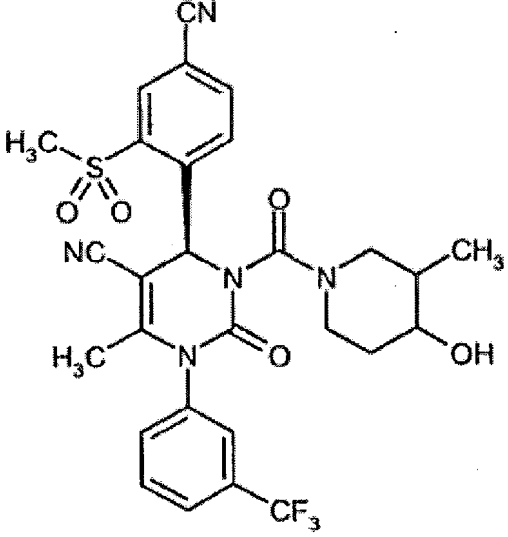
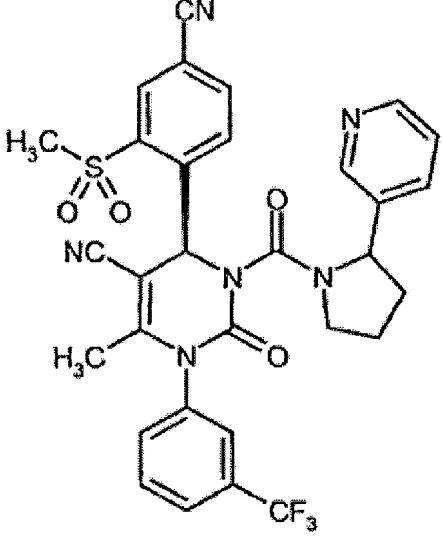
Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
63		EM (ESIpos): m/z= 602 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,03 min
64		EM (ESIpos): m/z= 588 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,96 min

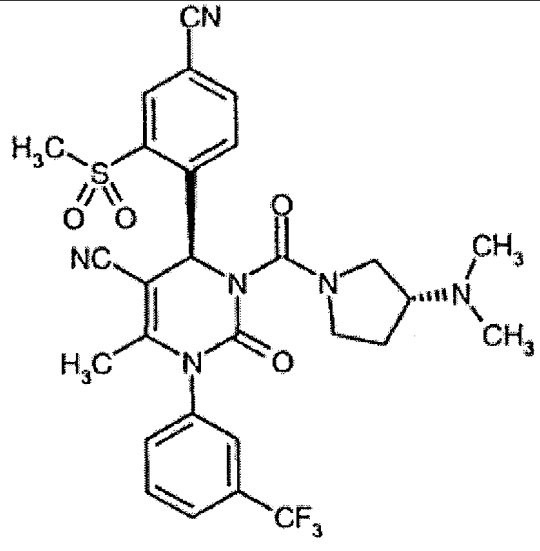
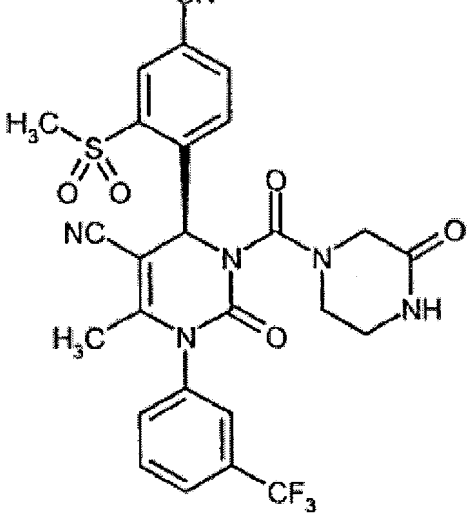
Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
65	<chem>CN1C(=NC2=C(N1C(=O)N(C)COCN(C)C)C(=O)N(C)C2C(=O)N(C)C)C(=O)N(C)COCN(C)C</chem>	EM (ESIpos): m/z= 619 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,51 min
66	<chem>CN1C(=NC2=C(N1C(=O)N(C)COCN(C)C)C(=O)N(C)C2C(=O)N(C)C)C(=O)N(C)COCN(C)C</chem>	EM (ESIpos): m/z= 641 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,54 min

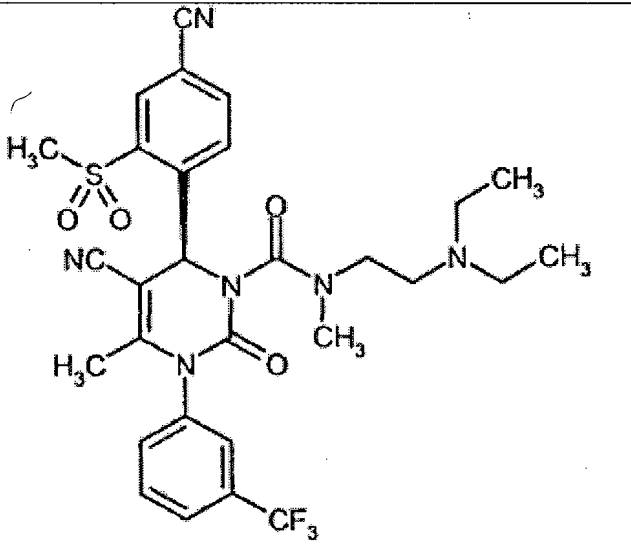
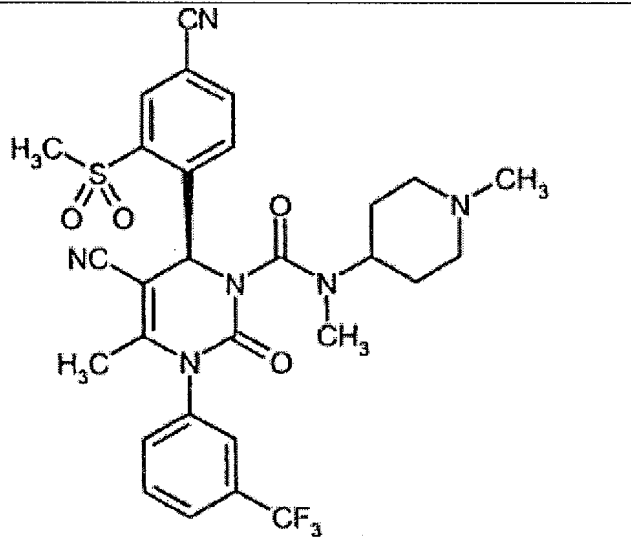
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
67		EM (ESIpos): m/z= 630 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,07 min
68		EM (ESIpos): m/z= 631 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,55 min

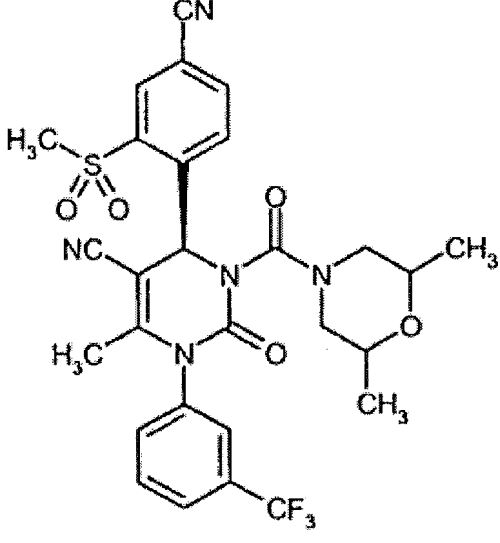
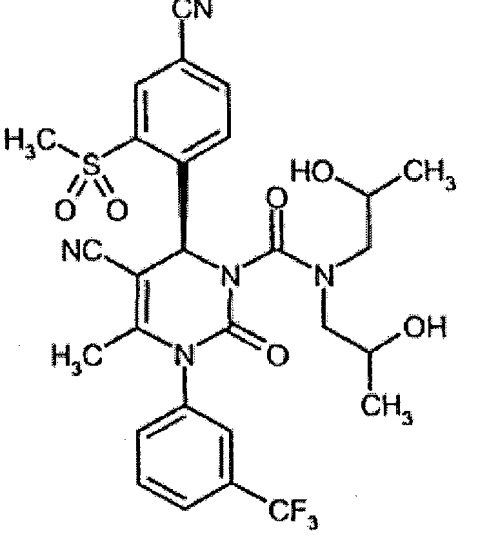
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
69		EM (ESIpos): m/z= 650 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,74 min
70		EM (ESIpos): m/z= 651 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,18 min

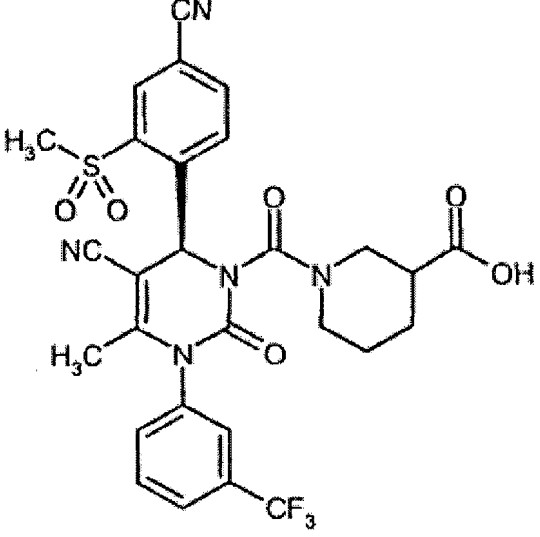
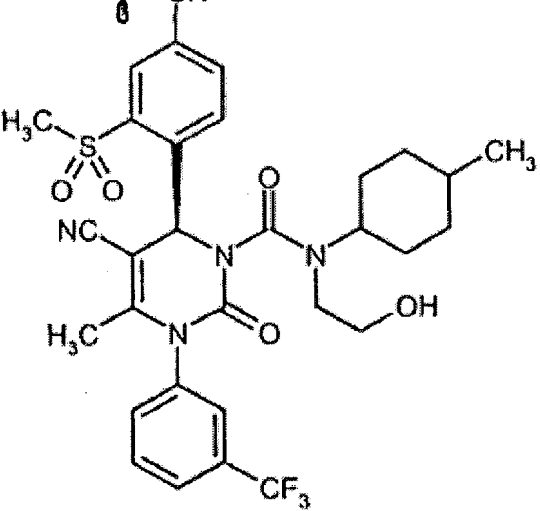
Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
71		EM (ESIpos): m/z= 602 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,97 min
72		EM (ESIpos): m/z= 590 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,84 min

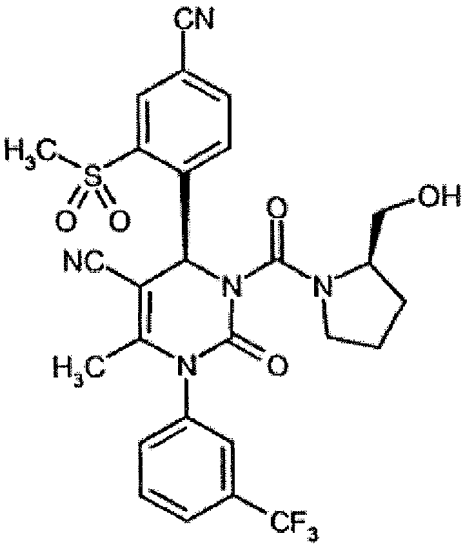
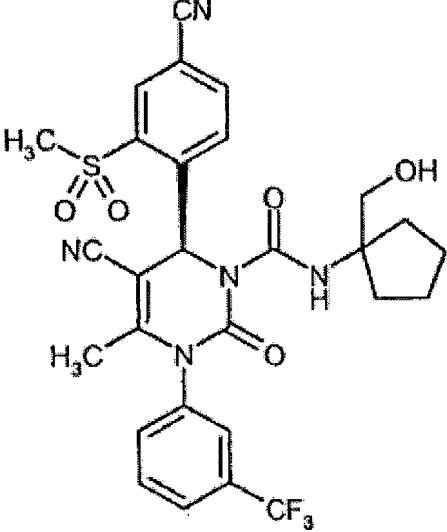
Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
73		EM (ESIpos): m/z= 602 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,02 min
74		EM (ESIpos): m/z= 635 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,80 min

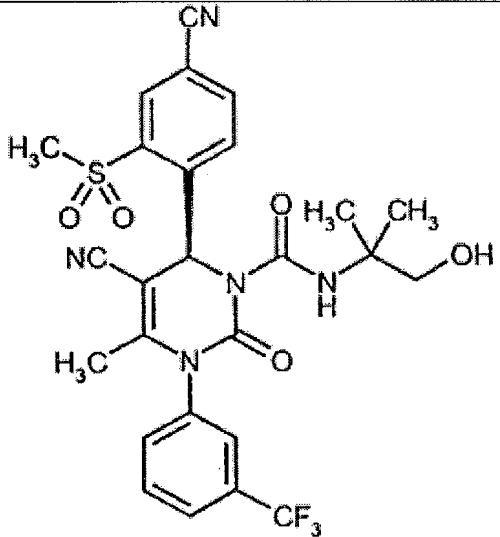
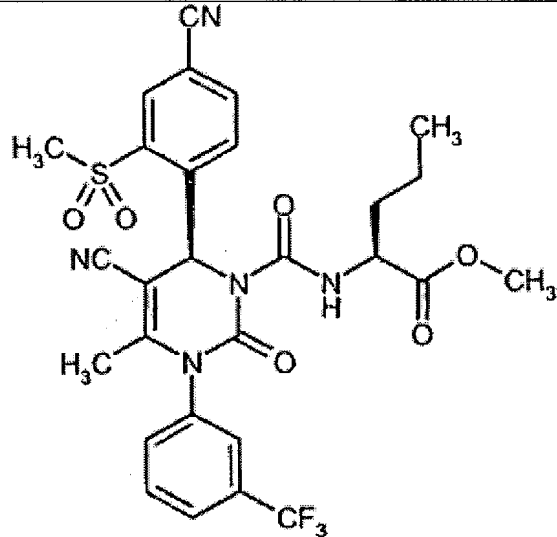
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
75		EM (ESIpos): m/z= 601 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,53 min
76		EM (ESIpos): m/z= 587 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,89 min

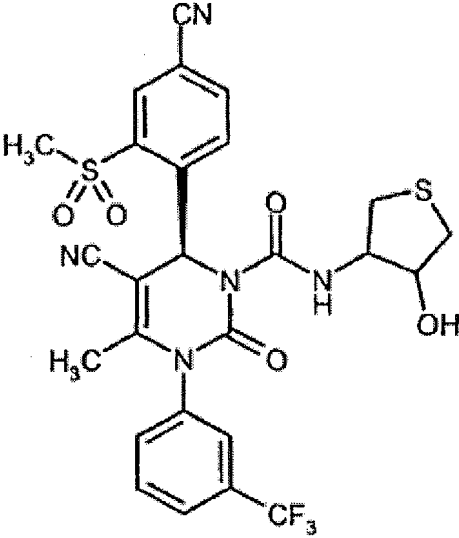
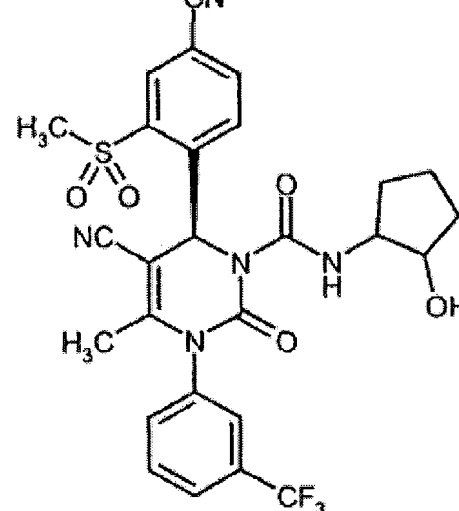
Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
77		EM (ESIpos): m/z= 617 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,56 min
78		EM (ESIpos): m/z= 615 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,54 min

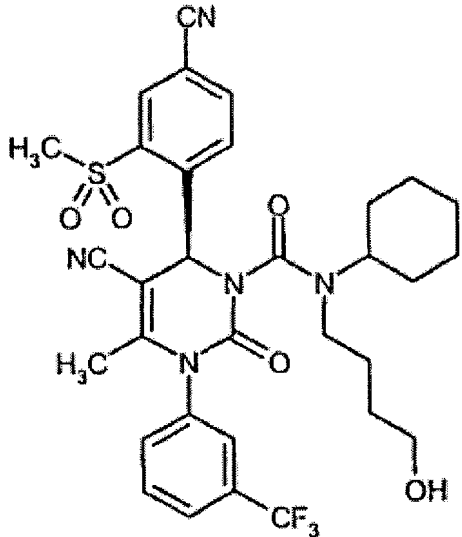
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
79		EM (ESIpos): m/z= 602 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,17 min
80		EM (ESIpos): m/z= 620 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,00 min

N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
81		EM (ESIpos): m/z= 616 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,03 min
82		EM (ESIpos): m/z= 644 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,25 min

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
83		EM (ESIpos): m/z= 588 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,03 min
84		EM (ESIpos): m/z= 602 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,19 min

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
85		EM (ESIpos): m/z= 576 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,12 min
86		EM (ESIpos): m/z= 618 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,31 min

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
87		EM (ESIpos): m/z= 606 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,13 min
88		EM (ESIpos): m/z= 588 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,14 min

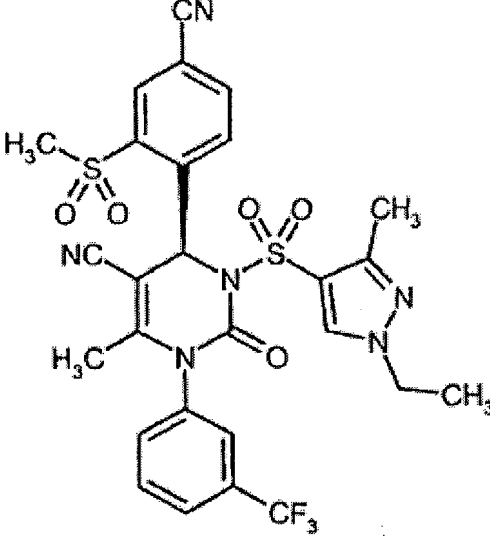
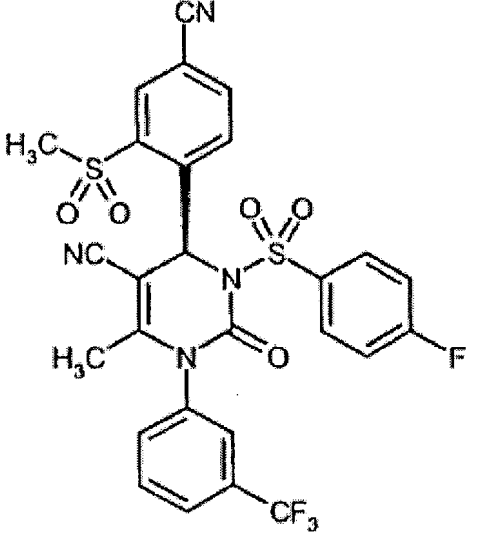
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
89		EM (ESIpos): m/z= 658 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,21 min

Instrucciones generales 3: síntesis de derivados de N-sulfonildihidropirimidinona

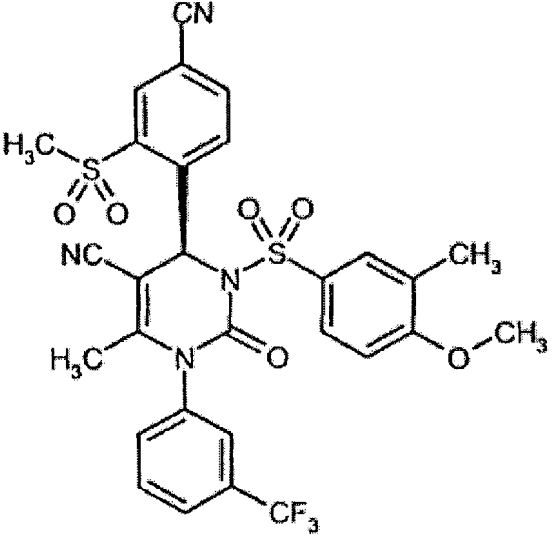
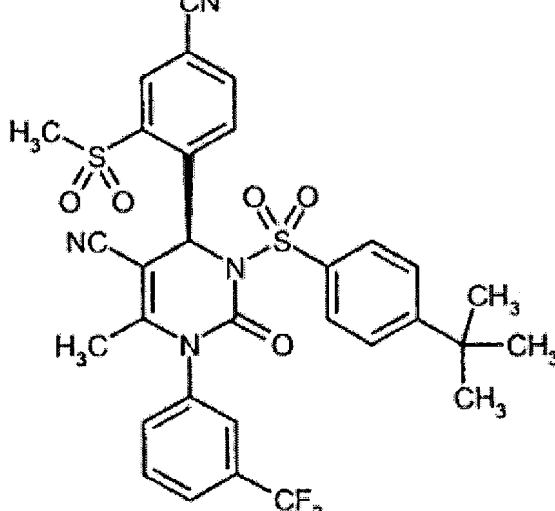
Se disolvieron 35,4 mg (0,077 mmol) de (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 6) en atmósfera de argón en 0,4 ml de THF, se mezclaron a 0°C con 4,6 mg (0,92 mmol) de hidruro de sodio y se agitaron durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió entonces una solución de 0,0924 mmol del cloruro de ácido sulfónico correspondiente en 0,2 ml de THF y se agitó la mezcla otros 30 min a temperatura ambiente. Después, se mezcló con 50 mg (0,93 mmol) de cloruro de amonio y se evaporó el THF en una centrífuga a vacío. Se recogió el producto bruto en 0,5 ml de DMSO, se filtró y se purificó el filtrado mediante HPLC/EM preparativa (procedimiento 7).

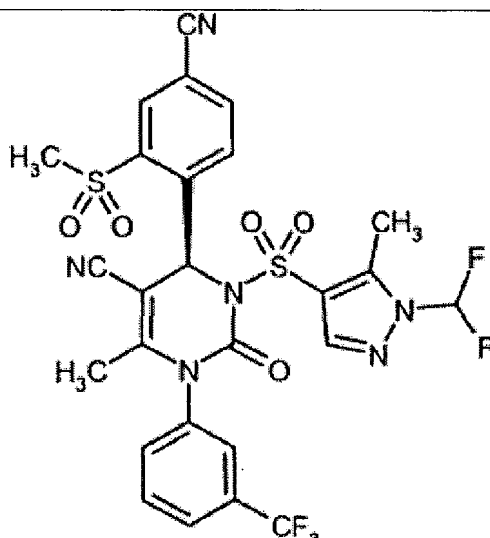
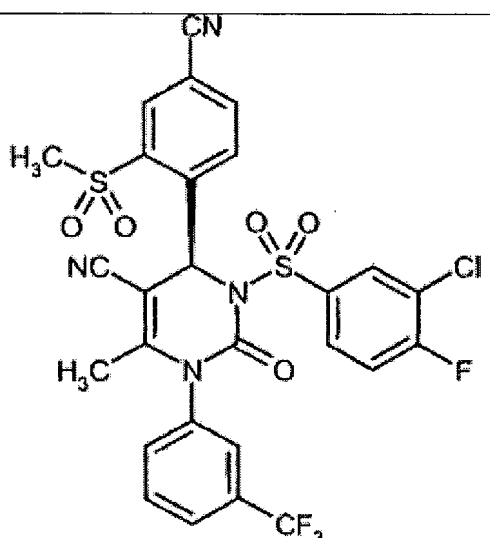
Según las instrucciones generales 3, se prepararon los ejemplos de realización reproducidos en la siguiente tabla 2:

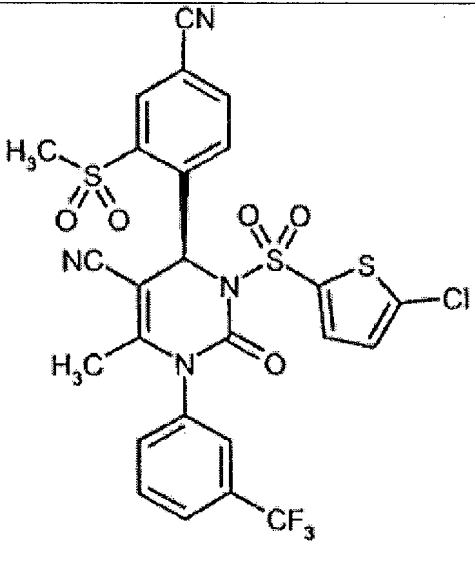
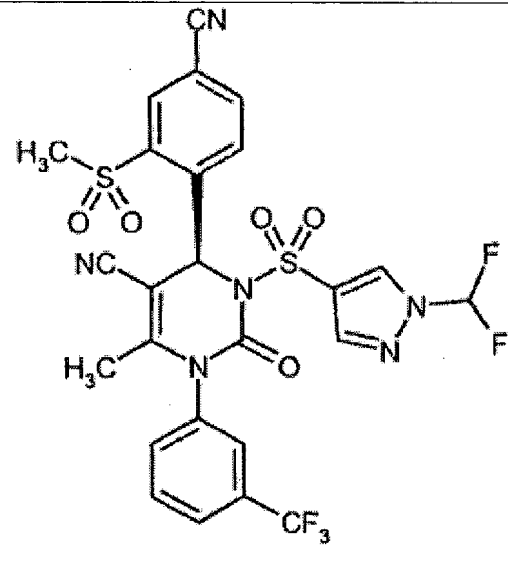
Tabla 2

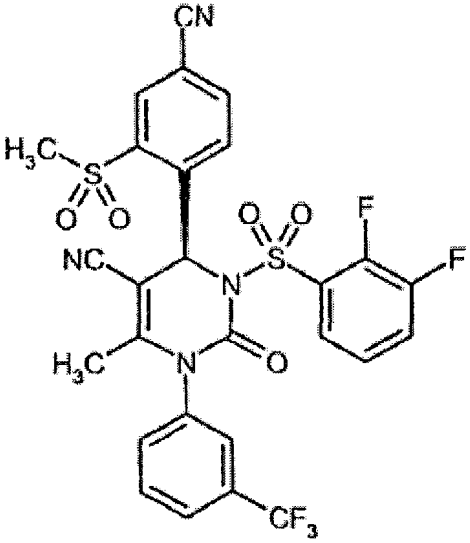
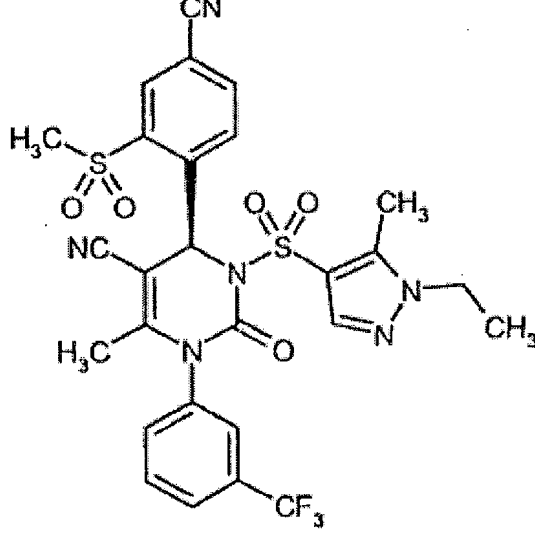
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
90		EM (ESIpos): m/z= 632 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,17 min
91		EM (ESIpos): m/z= 619 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,26 min

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
92	<chem>Cc1nc(C)nc2c1c(C#N)c(C#N)c2S(=O)(=O)c3cc(C#N)cc(CS(=O)(=O)C)c3</chem>	EM (ESIpos): m/z= 619 (M+H) ⁺ ; T _R = 1,88 min
93	<chem>Cc1cc(C#N)cc(CS(=O)(=O)C)c1S(=O)(=O)n2c(C)c(C#N)c(C)c2=O</chem>	EM (ESIpos): m/z= 621 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,24 min

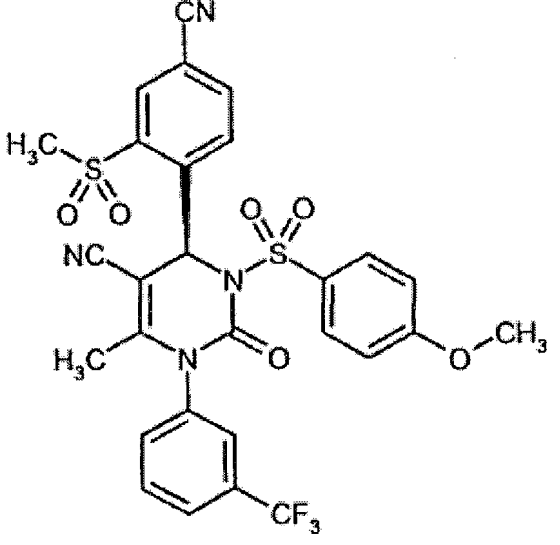
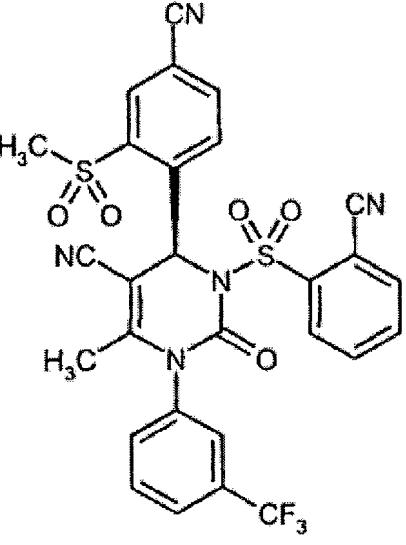
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
94		EM (ESIpos): m/z= 645 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,28 min
95		EM (ESIpos): m/z= 657 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,37 min

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
96		EM (ESIpos): m/z= 655 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,21 min
97		EM (ESIpos): m/z= 654 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,30 min

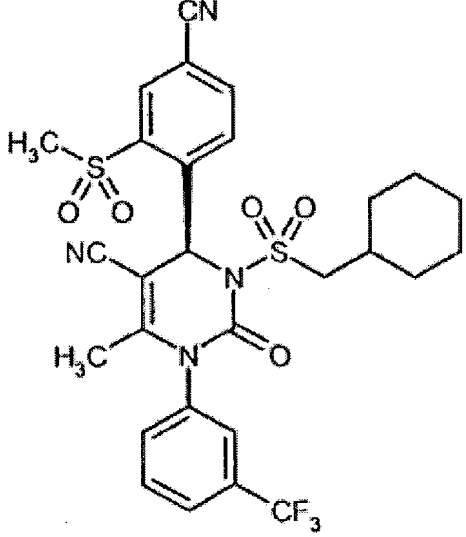
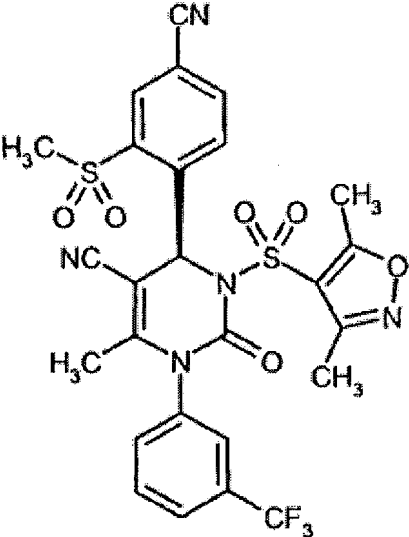
N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
98		EM (ESIpos): m/z= 642 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,29 min
99		EM (ESIpos): m/z= 641 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,18 min

N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
100		EM (ESIpos): m/z= 637 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,23 min
101		EM (ESIpos): m/z= 633 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,16 min

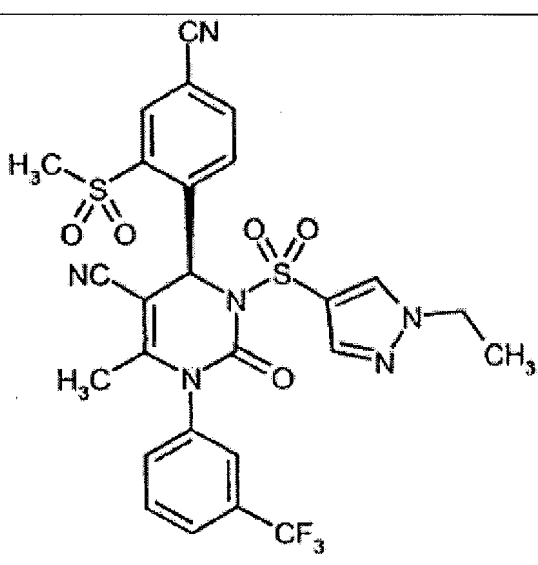
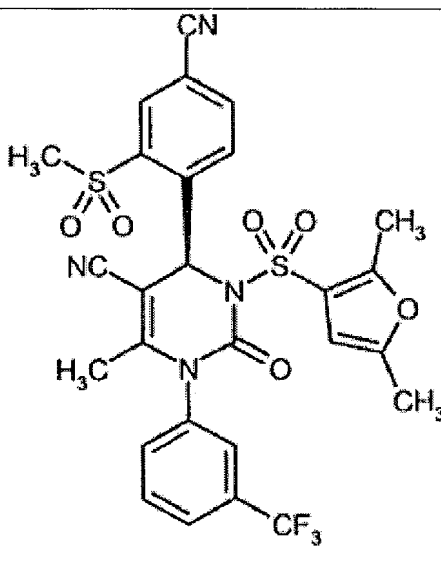
204

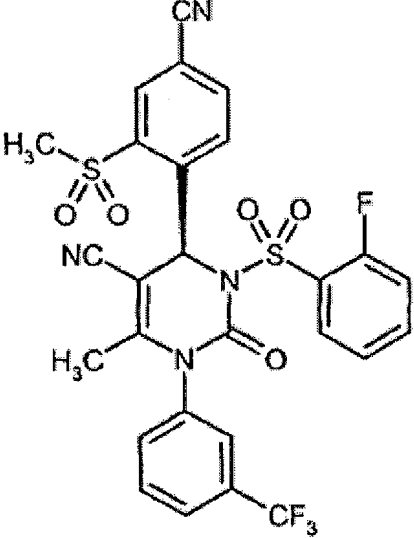
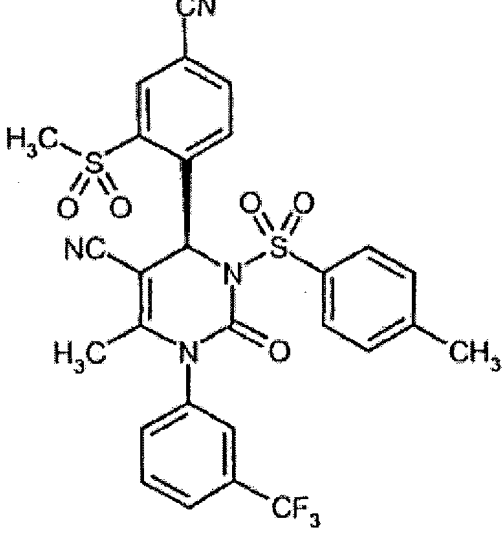
Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
102		EM (ESIpos): m/z= 631 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,23 min
103		EM (ESIpos): m/z= 626 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,17 min

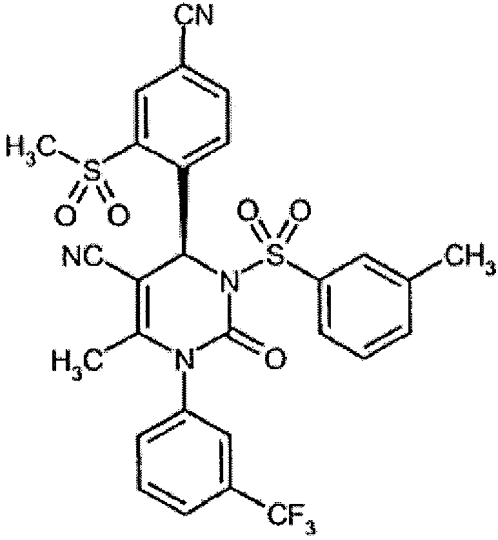
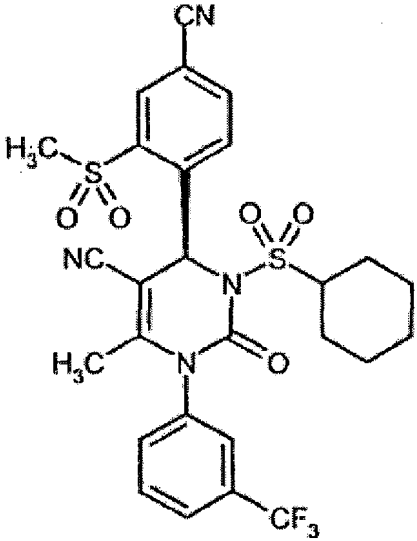
25

N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
104		EM (ESIpos): m/z= 621 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,33 min
105		EM (ESIpos): m/z= 620 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,23 min

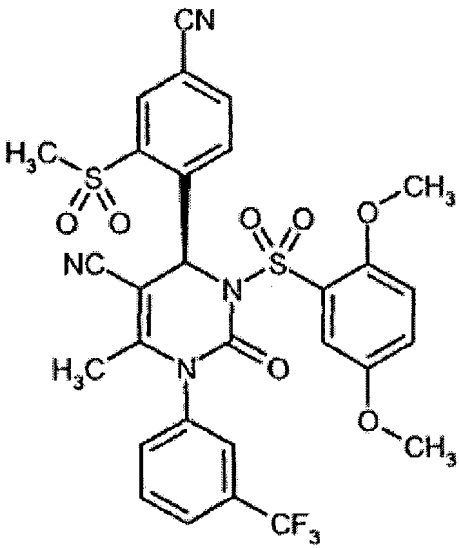
206

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
106		EM (ESIpos): m/z= 619 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,16 min
107		EM (ESIpos): m/z= 619 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,27 min

N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
108		EM (ESIpos): m/z= 619 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,21 min
109		EM (ESIpos): m/z= 615 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,27 min

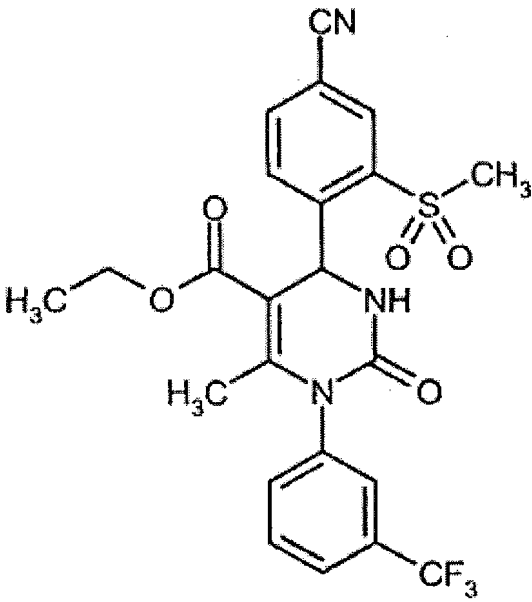
Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
110		EM (ESIpos): m/z= 615 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,26 min
111		EM (ESIpos): m/z= 607 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,28 min

N° de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
112	<chem>CCCCCS(=O)(=O)c1ccc(cc1)N2C(=O)c3cc(ccc3N2C)C(=O)c4cc(ccc4C)S(=O)(=O)c5ccc(cc5)C#N</chem>	EM (ESIpos): m/z= 594 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,28 min
113	<chem>CC(C)Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2C(=O)c3cc(ccc3N2C)C(=O)c4cc(ccc4C)S(=O)(=O)c5ccc(cc5)C#N</chem>	EM (ESIpos): m/z= 657 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,38 min

Nº de ejemplo	Estructura	Datos de CL/EM (procedimiento 7)
114		EM (ESIpos): m/z= 661 (M+H) ⁺ ; T _R = 2,22 min

Ejemplo 115

(rac)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



5 Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (4,18 g, 22,9 mmol) y pentóxido de difósforo (2,17 g, 15,3 mmol) durante una noche a

50°C. Se diluyó entonces con metil-*terc*-butiléter (60 ml) y se añadieron 4-formil-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (4,00 g, 19,1 mmol; ejemplo 4A), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (3,90 g, 19,1 mmol), así como acetato de etilo (3,73 g, 28,7 mmol). Se agitó la mezcla durante una noche a reflujo. Se separó el precipitado generado por filtración con succión y se lavó con dietiléter (300 ml). Ya que la reacción no había procedido completamente, se agitaron de nuevo éster trietilico del ácido fosfórico (5,36 g, 29,4 mmol) y pentóxido de difósforo (2,71 g, 19,1 mmol) durante una noche a 50°C y se agitó entonces durante otra noche con el sólido anteriormente aislado así como metil-*terc*-butiléter (25 ml) a reflujo. Se separó por filtración con succión el precipitado generado otra vez y se lavó con dietiléter. Se obtuvieron así 5,93 g (61% d.t.) del compuesto diana.

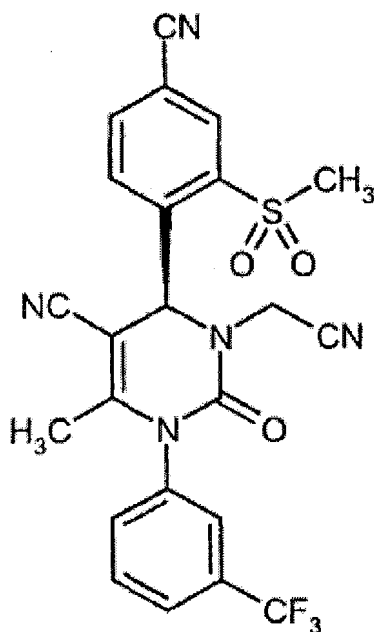
HPLC (procedimiento 2): T_R = 4,56 min.

EM (DCI / NH_3): m/z = 508.1 $[M+H]^+$, 525 $[M+NH_4]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,94 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,89-4,02 (c, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,68-7,90 (m, 4H), 8,09 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

15 Ejemplo 116

(4S)-3-(Cianometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



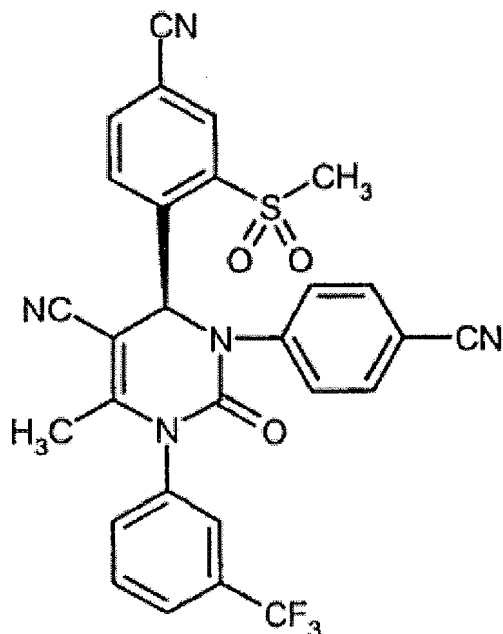
Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (115 mg, 250 μ mol) a 0°C en THF (1 ml), se mezcló con hidruro de sodio (14 mg, 350 μ mol; 1,4 eq.) y se agitó durante 20 min. Después de añadir bromoacetoni-
 5 trilo (50 mg, 376 μ mol; 1,5 eq.), se agitó la mezcla durante 120 min a TA. Se purificó después la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 5 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 75:25). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (85 mg, 68% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,39 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 500,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 498,0 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,84 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,20 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,70-8,50 (m, 7H).

Ejemplo 117

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 217 μ mol), ácido 4-cianofenilborónico (127,7 mg, 869 μ mol; 4 eq.), acetato de cobre (II) (158 mg, 869 μ mol; 4 eq.) y tamices moleculares de 4 Å (500 mg) en diclorometano (5 ml), se mezclaron con piridina (281 μ l; 16 eq.) y trietilamina (121 μ l; 4 eq.) y a continuación se agitó durante 4 días a TA. Se filtró la mezcla de reacción después por tierra de diatomeas, que se lavó después varias veces con metanol, y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil, C- 18 5 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (25 mg, 19,5% d.t.).

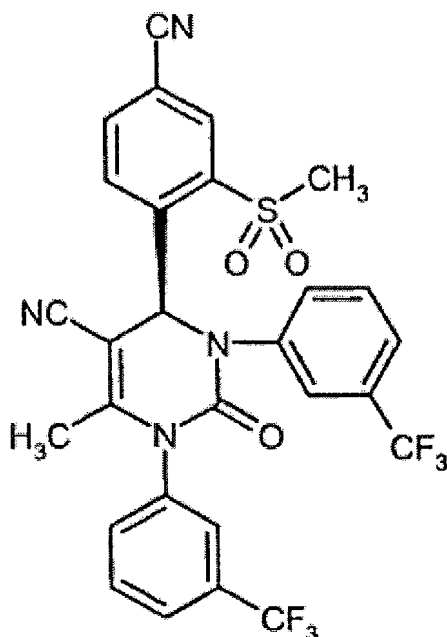
CL-EM (procedimiento 10): T_R = 2,34 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 562,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 416,1 (100), 560,2 (50) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,90 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,70- 8,70 (m, 9H).

Ejemplo 118

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1,3-bis-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-

tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispusieron (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-

- 5 carbonitrilo (100 mg, 217 μmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (165 mg, 869 μmol ; 4 eq.), acetato de cobre (II) (158 mg, 869 μmol ; 4 eq.) y tamices moleculares de 4 Å (500 mg) en diclorometano (50 ml), se mezclaron con piridina (281 μl ; 16 eq.) y trietilamina (121 μl ; 4 eq.) y a continuación se agitaron durante 20 h a TA. Se filtró después la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, que se lavó después varias veces con metanol, y se concentró el filtrado a vacío.
- 10 Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 5 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (34 mg, 26% d.t.).

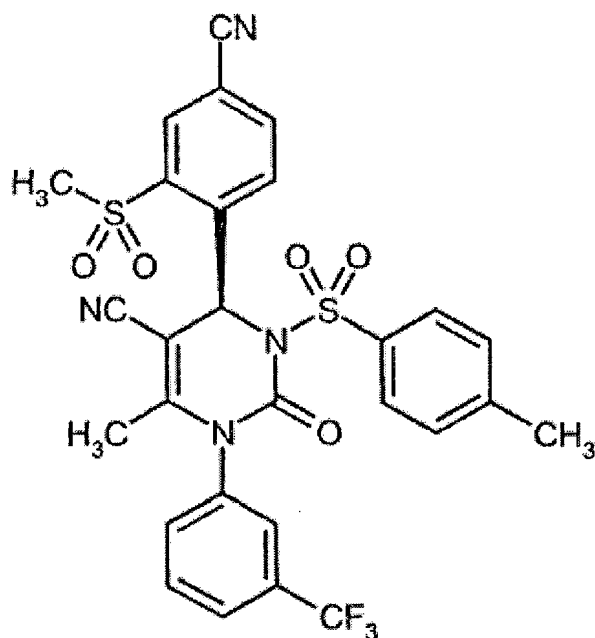
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,39$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 605,0 (100) $[M+H]^+$

- 15 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,90$ (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,70-8,70 (m, 7H).

Ejemplo 119

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-

fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-

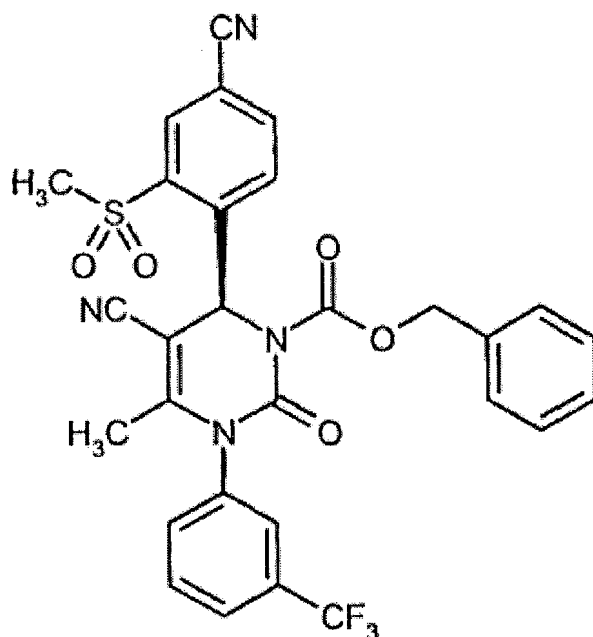
- 5 carbonitrilo (278 mg, 604 μmol) en THF secado (6 ml) y se mezcló a 0°C con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 34 mg, 845 μmol ; 1,4 eq.). Se calentó a TA y se agitó durante 20 min. A continuación, se añadió gota a gota lentamente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (161 mg, 845 μmol ; 1,4 eq.) en THF (~2 ml). Después de 16 h de tiempo de reacción, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC
- 10 preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (358 mg, 96% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,38$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 615,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,75 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,65 (s, 1H).

15 Ejemplo 120

5-Ciano-6-[4-ciano-2-(metilsulfonyl)fenil]-4-metil-2-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-carboxilato de bencilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-

carbonitrilo (115 mg, 250 μ mol) en THF seco (3 ml) y se mezcló a 0°C con hidruro de sodio

5 (al 60% en aceite mineral; 14 mg, 350 μ mol; 1,4 eq.). Se calentó a TA y se agitó durante 20

min. A continuación, se añadió gota a gota lentamente una solución de éster bencílico del ácido clorofórmico (60 mg, 350 μ mol; 1,4 eq.) en THF (1 ml). Después de 1,5 h de tiempo de

reacción, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C- 18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$

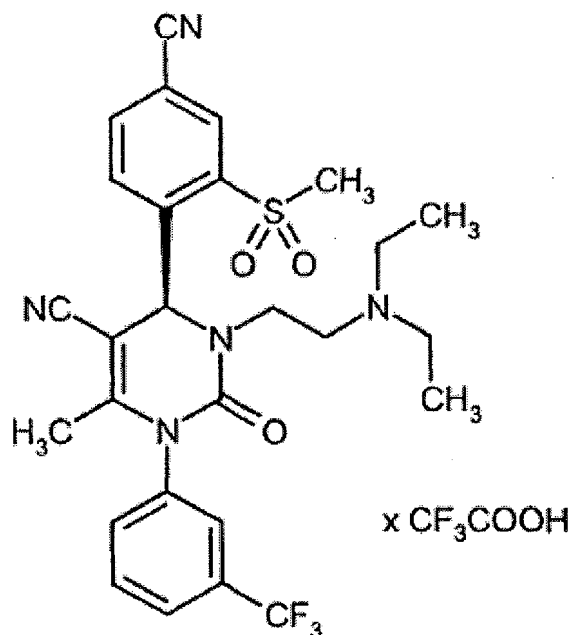
10 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (68 mg, 46% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): T_R = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 595 (10) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 416,2 (100), 593,4 (50) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 5H), 7,75-7,90 (m, 3H), 8,05 (s a, 2H), 8,30 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).

15 **Ejemplo 121**

Trifluoroacetato de (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-[2-(dietilamino)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



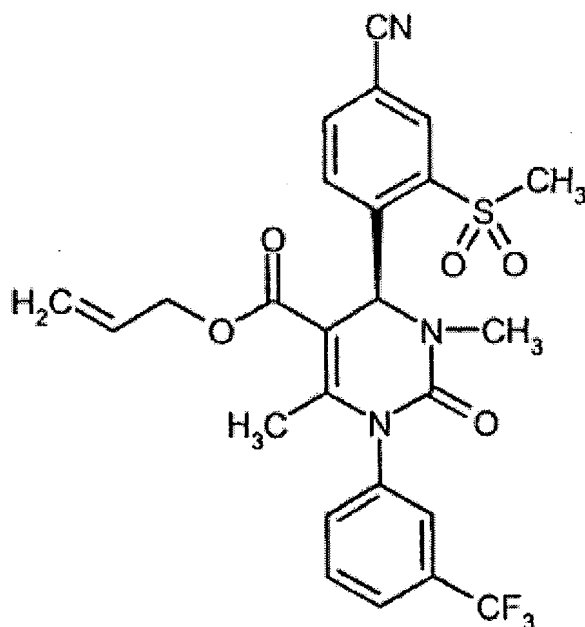
Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (100 mg, 217 μ mol) en THF seco (5 ml), se mezcló a 0°C con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 22 mg, 543 μ mol; 2,5 eq.) y se agitó durante 20 min. Se añadió entonces bromhidrato de 2-bromo-N,N-dietiletanamina (85 mg, 326 μ mol; 1,5 eq.) y se agitó la mezcla durante 90 min a TA. Se añadió después la mezcla de reacción a una solución saturada de sal común (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio sólido, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 75:25). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (112 mg, 77% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 1,34 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 560,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 558,3 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,12 (t, 6H), 1,85 (s, 3H), 3,10 (m a, 6H), 3,30 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,70-8,40 (m, 6H), 8,51 (s, 1H), 9,10 (s a, 1H).

Ejemplo 122

Éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

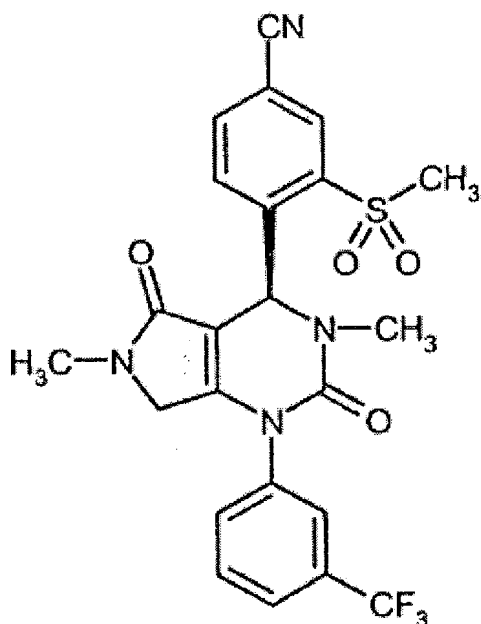


Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso éster alílico del ácido
 5 (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-
 pirimidin-5-carboxílico (260 mg, 0,5 mmol) a -78°C en THF (10 ml) y se mezcló con una
 solución de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) 1 M en THF (0,6 ml; 1,2 eq.). Después de 20
 min de agitación, se añadió yodometano (355 mg; 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 16 h con
 calentamiento gradual de -78°C a TA. Se concentró después la mezcla de reacción y se
 10 sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano $\rightarrow$
 ciclohexano/acetato de etilo 55:45). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido
 (157 mg, 59% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,30$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 534,1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$;
 EM (ESIneg): m/z (%) = 532,1 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15 **Ejemplo 123**

4-(4S)-3,6-Dimetil-2,5-dioxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-pirrólo-[3,4-
 d]pirimidin-4-il-3-(metilsulfonil)benzonitrilo



Se mezcló (4S)-6-(bromometil)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de 2,3-dibromopropilo (801 mg, 1,04 mmol) en atmósfera protectora de argón con una solución de metilamina en THF 1 M (20,7 ml, 20,7 mmol, 20 eq.) y se agitó en primer lugar durante 2 h a TA y entonces otras 16 h a 5°C. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 µm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 75:25). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (314 mg, 60% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,82$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 505,1 (100) $[M+H]^+$;

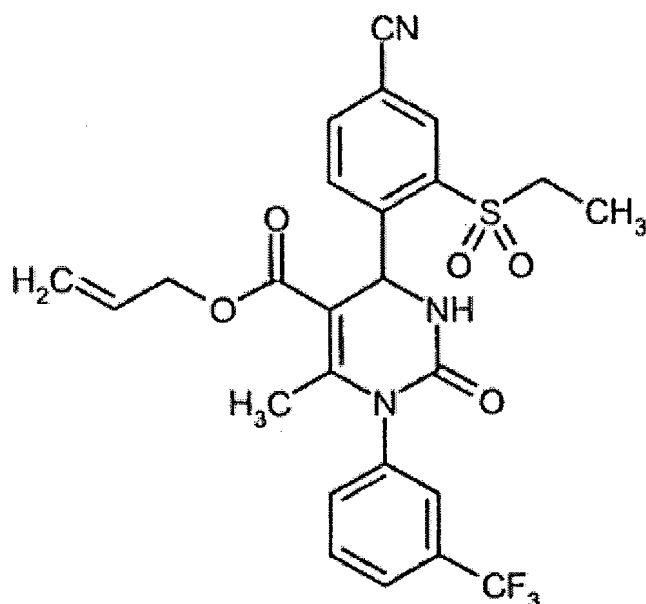
10 EM (ESIneg): m/z (%) = 503,1 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,70 (2s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,00 (s a, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,40 (m, 1H).

Ejemplo 124

Éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

15



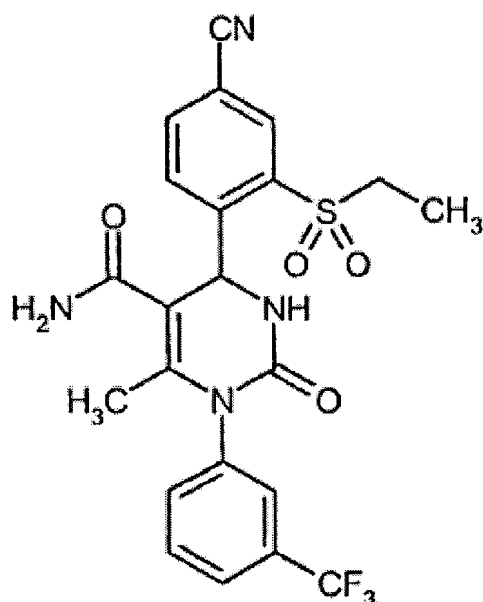
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (0,718 g, 3,9 mmol) y pentóxido de difósforo (0,511 g) durante una noche a 40°C. Se diluyó entonces con MTBE (30 ml) y se añadieron 4-formil-3-(etilsulfonil)benzonitrilo (0,88 g, 3,94 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (0,805 g, 3,94 mmol), así como acetoacetato de alilo (0,841 g, 5,91 mmol; 1,5 eq.). Se agitó entonces la mezcla durante 4 h a reflujo. Se concentró después la mezcla de reacción mediante destilación del MTBE y a continuación se calentó a 90°C durante otras 2 h. Para el procesamiento, se eliminó el disolvente residual a vacío y se suspendió el residuo en MTBE (20 ml) y se separó entonces por filtración con succión. Se lavó el sólido con MTBE (10 ml). Se obtuvieron así 1,34 g (42% d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,33$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 534,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 125

(rac)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



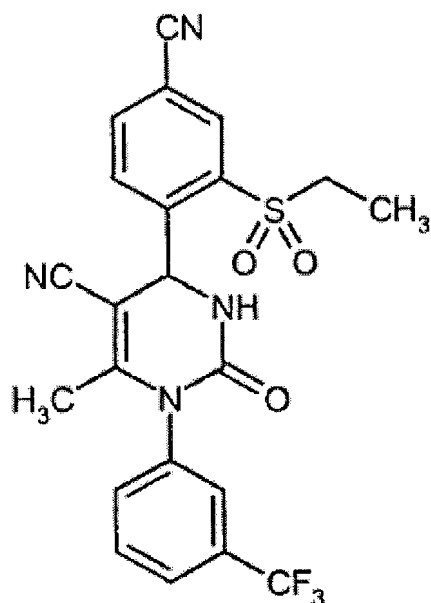
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (1100 mg, 2,29 mmol) y HATU (2 eq., 1695 mg, 4,5 mmol) en DMF secada (28 ml) a 0°C y, después de una corta agitación (20 min), se mezclaron con una solución de amoníaco 0,5 M en dioxano (6 eq., 23,6 ml, 13,4 mmol) así como DIEA (2 eq., 576 mg, 4,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 h a TA (control de HPLC). Después, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica consecutivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), ácido cítrico al 10% (3 x 50 ml) y solución saturada de sal común (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía ultrarrápida el residuo sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano → diclorometano/metanol 50:3). Se obtuvo un sólido incoloro (1050 mg, 96% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,57$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 493,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 448,1 (100), 491,1 (90) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,16 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H).

Ejemplo 126

(rac)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (rac)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (1000 mg, 2,03 mmol) en THF secado (50 ml), se mezcló con hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltriethylamonio (reactivo de Burgess; 726 mg, 3,046 mmol) y se agitó a TA. El control de HPLC mostró después de 75 min conversión completa. Se mezcló después la mezcla de reacción con agua (20 ml), se concentró y se recogió el residuo en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de sal común (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía ultrarrápida el residuo (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 2:3). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (890 mg, 92% d.t.).

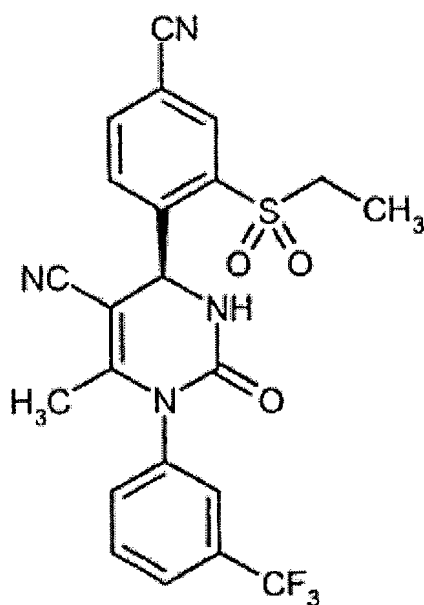
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,34$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 475,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 473,1 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 6,35 (s, 1H),

7,70-7,85 (m, 3H), 7,95 (s a, 1H), 8,30-8,40 (m, 4H).

Ejemplo 127

(4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se separó (rac)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (0,83 g) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros (columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-D-leucindiciclopropilmetilamida); dimensiones de columna: 670 mm x 40 mm; preparación de muestra: solución en acetato de etilo (30 ml); volumen de inyección: 6,1 ml; eluyente: isohexano/acetato de etilo 3:7; flujo: 50 ml/min; temperatura: 24°C; detección: 260 nm]. Se obtuvieron 0,379 g (89% d.t.; >99,9% de ee) del enantiómero 4S.

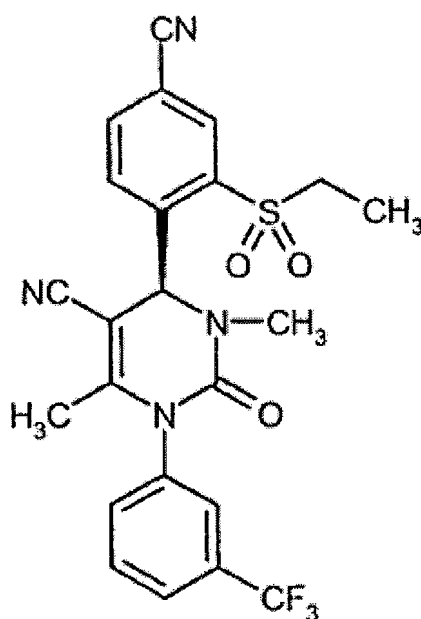
Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna: fase de gel de sílice quiral basada en el selector poli(*N*-metacrilóil-D-leucindiciclopropilmetilamida); dimensiones de columna: 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1; flujo: 2 ml/min; detección: 260 nm; T_R = 4,26 min (enantiómero 4R: T_R = 8,87 min)].

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,18$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 475,1 (100) $[M+H]^+$.

Para los datos de RMN- 1H , véase el compuesto racémico (ejemplo 126).

Ejemplo 128

(4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (71,2 mg, 0,15 mmol) en THF absoluto (6 ml) y se mezcló a $-78^\circ C$ con una solución de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) 1 M en THF (180 μl ; 1,2 eq.). Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (47 μl ; 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 60 h con calentamiento gradual de $-78^\circ C$ a TA. Se purificó directamente después la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil, C-18 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (60 mg, 82% d.t.).

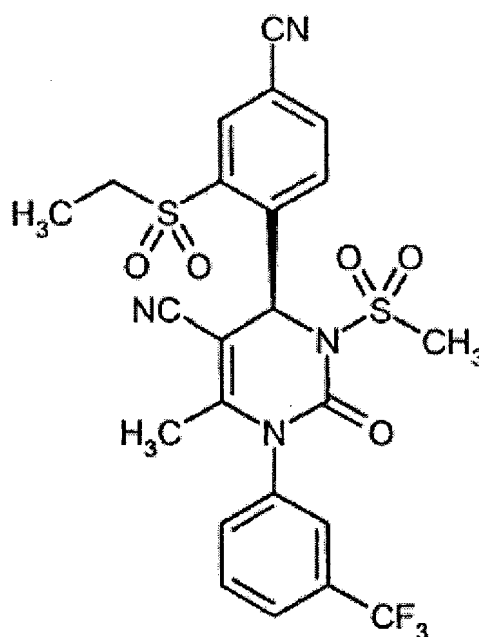
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,42$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 489,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 487,0 (100) $[M-H]^-$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,70-8,05 (m, 4H), 8,40 (m, 3H).

Ejemplo 129

(4S)-4-[4-Ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-

5 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



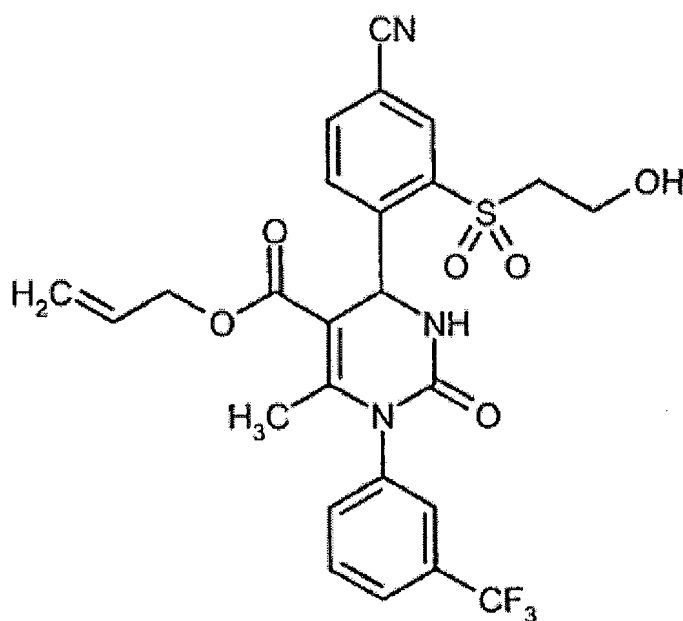
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-[4-ciano-2-(etilsulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (71,2 mg, 150 μmol) en THF seco (3 ml) y se mezcló a 0°C con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 8,4 mg, 210 μmol; 1,4 eq.). Se calentó a TA y se agitó después durante 20 min. A continuación, se añadió gota a gota lentamente una solución de cloruro de metanosulfonylo (24,1 mg, 210 μmol; 1,4 eq.) en THF (1 ml). Después de 20 h de tiempo de reacción, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μm; eluente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (70 mg, 84% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,42 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 553,0 (100) [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (t, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,80-8,40 (m, 7H).

Ejemplo 130

Éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (1,43 g, 7,9 mmol; 1,2 eq.) y pentóxido de difósforo (0,745 g; 0,8 eq.) durante una noche a 40°C. Se diluyó entonces con MTBE (35 ml) y se añadieron 3-[(2-hidroxietil)sulfonil]-4-formilbenzonitrilo (1,57 g, 6,6 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (1,34 g, 6,6 mmol), así como acetoacetato de alilo (1,4 g, 9,84 mmol; 1,5 eq.). Se agitó la mezcla durante 2 h a reflujo. Se concentró después la mezcla de reacción mediante destilación del MTBE y a continuación se calentó otras 5 h a 90°C. Para el procesamiento, se eliminó el disolvente residual a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo (250 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de sal común (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano →

227

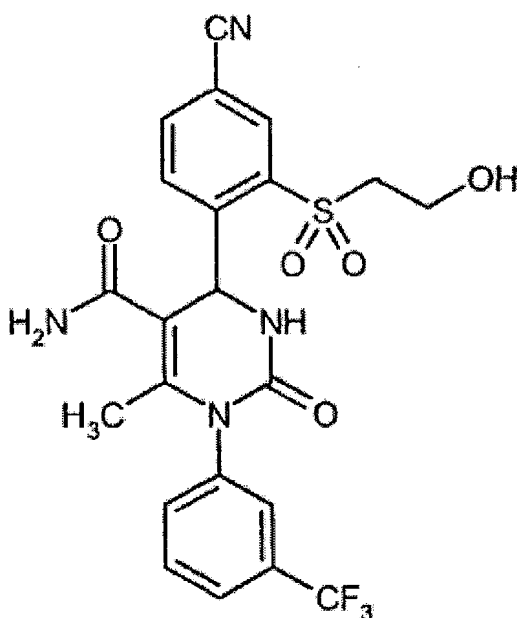
ciclohexano/acetato de etilo 2:3). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,22 g, 23% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,20$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 550,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,15 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,00 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,15 (t, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,35 (m, 1H).

Ejemplo 131

(rac)-4-[4-Ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



10

Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (910 mg, 1,79 mmol) y HATU (5 eq., 3396 mg, 8,9 mmol) en DMF secada (20 ml) a 0°C y, después de una corta agitación, se mezclaron con cloruro de amonio (5 eq., 478 mg, 8,9 mmol) así como DIEA (10 eq., 2309 mg, 17,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 h a TA (control de HPLC) y a continuación se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua

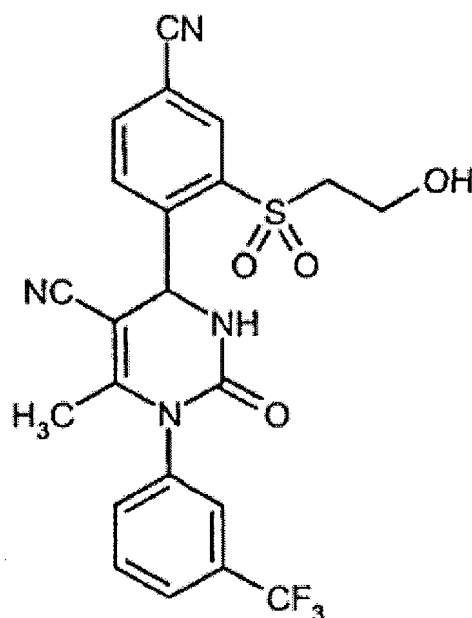
+ 0,1% de TFA 10:90 → 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (740 mg, 81% d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,84$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 509,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 464,3 (100), 507,1 (50) $[M-H]^-$

5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (m, 2H).

Ejemplo 132

(rac)-4-[4-Ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonyl)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



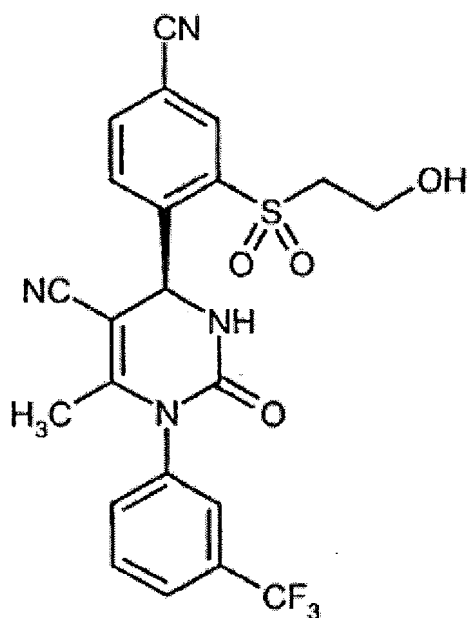
10 Se llevó a cabo la preparación en atmósfera de argón. Se dispuso 4-{2-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)sulfonyl]-4-cianofenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (550 mg, 0,909 mmol) en diclorometano (30 ml), se mezcló con ácido trifluoroacético (30 ml) y se agitó la mezcla durante 5 h a TA (control de HPLC). Después, 15 se concentró sin calentamiento y se recogió el residuo en diclorometano (200 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 50 ml) y con solución saturada de sal común (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró a

vacío. Se recogió el aceite obtenido en un poco de acetonitrilo, se mezcló con agua y se liofilizó. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (450 mg, cuant.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 2,15$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 491,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 446,0 (100), 489,0 (40) $[M-H]^-$.

5 **Ejemplo 133**

(4S)-4-[4-Ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



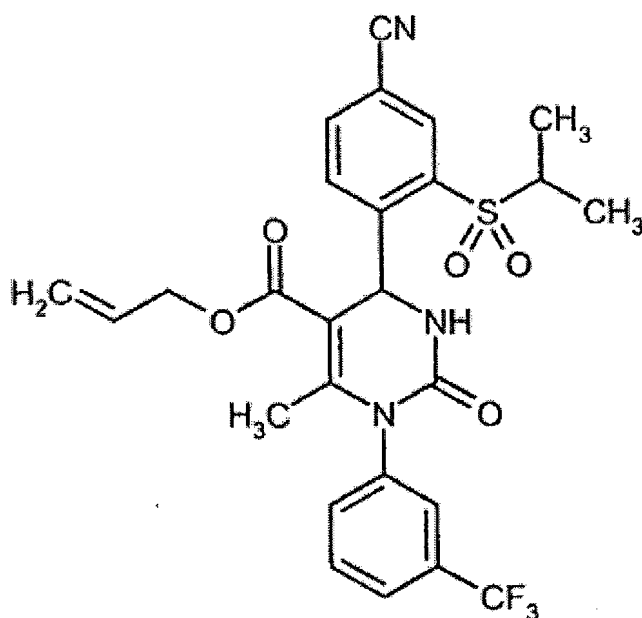
- Se separó (rac)-4-[4-ciano-2-((2-hidroxietil)sulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (0,13 g) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m; dimensiones de columna: 250 mm x 20 mm; preparación de prueba: solución en metanol (10 ml); volumen de inyección: 0,5 ml; eluyente: MTBE/metanol 7:3; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 0,042 g (65% d.t.; >99,5% de ee) del enantiómero 4S.
- Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m; dimensiones de columna: 250 mm x 4,6 mm; eluyente: MTBE/metanol 7:3; flujo: 1 ml/min; detección: 220 nm; $T_R = 4,00$ min (enantiómero S: $T_R = 5,15$

min)] .

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,72$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 491,1 (100) $[M+H]^+$;
EM (ESIneg): m/z (%) = 446,1 (100), 489,2 (30) $[M-H]^-$.

Ejemplo 134

- 5 Éster alílico del ácido (rac)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



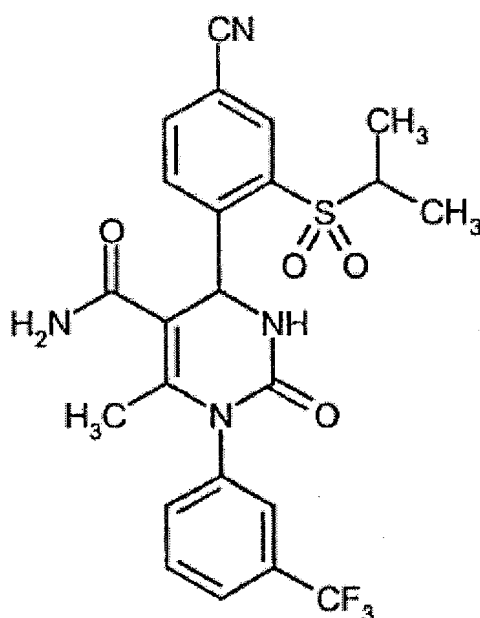
- Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietílico del ácido
fosfórico (1,049 g, 5,76 mmol) y pentóxido de difósforo (0,454 g) durante una noche a 40°C. Se
10 diluyó entonces con MTBE (25 ml) y se añadieron 4-formil-3-[(1-metiletil)sulfonil]benzonitrilo
(0,759 g, 3,2 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (0,653 g, 3,2 mmol), así como acetoacetato de
alilo (0,682 g, 4,8 mmol; 1,5 eq.). Se agitó la mezcla durante 6 h a reflujo. Se concentró
después la mezcla mediante destilación del MTBE y a continuación se calentó a 90°C durante 2
h adicionales. Para el procesamiento, se eliminó el disolvente residual a vacío, se suspendió el
15 residuo en MTBE (20 ml) y se separó entonces por filtración con succión. Se lavó el sólido con
MTBE (2 x 10 ml). Se obtuvieron 1,25 g (48% d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,37$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 548,1 (100) $[M+H]^+$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13 (d, 3H), 1,40 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,70-7,85 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (m, 2H).

Ejemplo 135

- 5 (rac)-4-{4-Ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



- Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (rac)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorimetil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-
 10 pirimidin-5-carboxílico (1000 mg, 1,97 mmol) y HATU (3 eq., 2248 mg, 5,9 mmol) en DMF secada (25 ml) a 0°C y, después de una corta agitación, se mezclaron con una solución de amoníaco 0,5 M en dioxano (3 eq., 11,8 ml, 5,9 mmol) así como DIEA (3 eq., 764 mg, 5,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 6 h a TA (control de HPLC) y a continuación se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18;
 15 eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (750 mg, 75% d.t.).

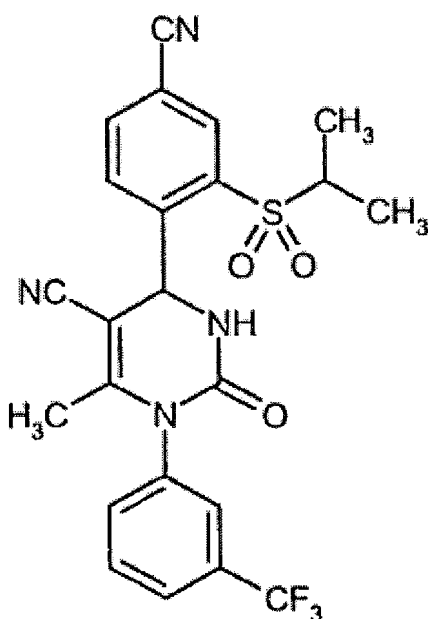
CL-EM (procedimiento 5): T_R = 1,61 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 507,2 (100) [M+H]⁺;

EM (ESI^{neg}): m/z (%) = 505,2 (100) $[M-H]^-$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,07 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H).

5 Ejemplo 136

(rac)-4-{4-Ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (rac)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (730 mg, 1,44 mmol) en THF seco (35 ml), se mezcló con hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiltriethylamonio (reactivo de Burgess; 687 mg, 2,88 mmol; 2 eq.) y se agitó a TA. El control de HPLC mostró después de 75 min conversión completa. Se mezcló después la mezcla de reacción con agua (20 ml), se concentró y se recogió el residuo en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de sal común (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se

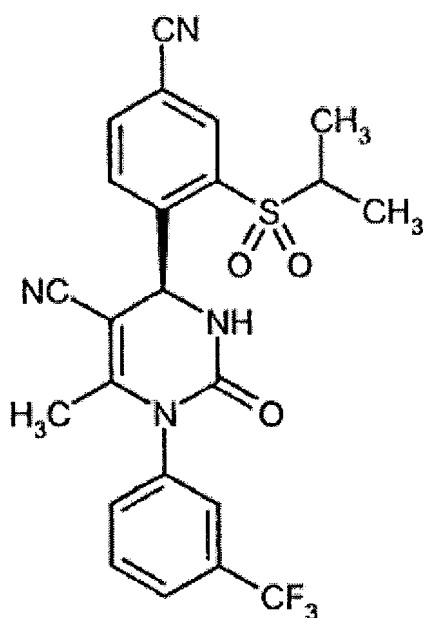
obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (700 mg, 99% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,22$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 489,1 (100) $[M+H]^+$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,20 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,95 (s a, 1H), 8,30-8,40 (m, 4H).

5 Ejemplo 137

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se separó (rac)-4-{4-ciano-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-

10 (trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (0,70 g) mediante cromatografía HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m; dimensiones de columna: 250 mm x 20 mm; preparación de pruebas: solución en metanol/acetonitrilo (1:6, 35 ml); volumen de inyección: 0,5 ml; eluyente: MTBE/metanol 7:3; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 0,334 g (95% d.t.;
15 >98,5% de ee) del enantiómero 4S.

Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μ m; dimensiones de columna: 250 mm x 4,6 mm; eluyente:

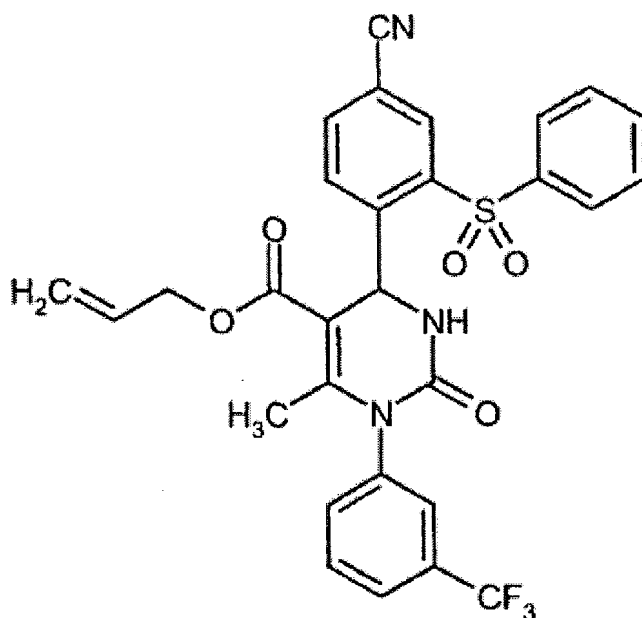
MTBE/acetonitrilo 7:3; flujo: 1 ml/min; detección: 220 nm; $T_R = 3,46$ min (enantiómero 4*R*: $T_R = 4,905$ min)].

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,97$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 489,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 444,2 (100), 487,2 (70) $[M-H]^-$.

5 Para los datos de RMN- 1H , véase el compuesto racémico (ejemplo 136).

Ejemplo 138

Éster alílico del ácido (rac)-4-[4-ciano-2-(fenilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



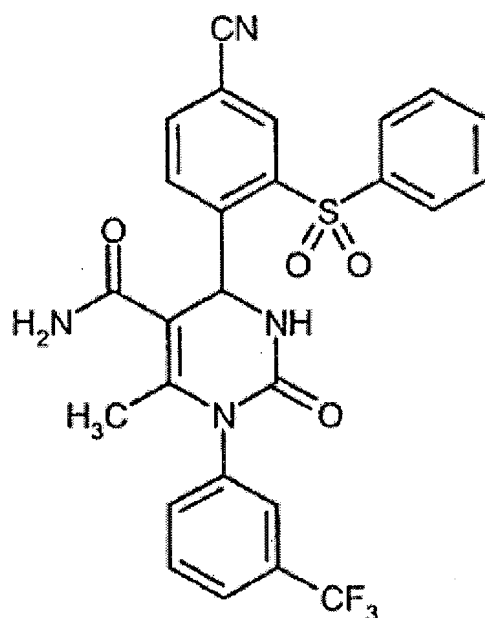
10 Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se agitaron éster trietilico del ácido fosfórico (172 mg, 0,947 mmol) y pentóxido de difósforo (90 mg) durante una noche a 40°C. Se diluyó entonces con MTBE (9,5 ml) y se añadieron 4-formil-3-(fenilsulfonil)benzonitrilo (214 mg, 0,789 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]urea (0,161 g, 0,789 mmol), así como acetoacetato de alilo (0,168 g, 1,18 mmol; 1,5 eq.). Se agitó la mezcla durante 16 h a reflujo. Se concentró después la mezcla de reacción mediante destilación del MTBE y a continuación se calentó a 15 90°C durante otras 2 h. Para el procesamiento, se eliminó el disolvente residual a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo (150 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada

de sal común (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (230 mg, 33% d.t.).

- 5 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,40$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 582,1 (100) $[M+H]^+$
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,10 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,65-7,80 (m, 7H), 8,05 (d a, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 139

- 10 (rac)-4-{4-Ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



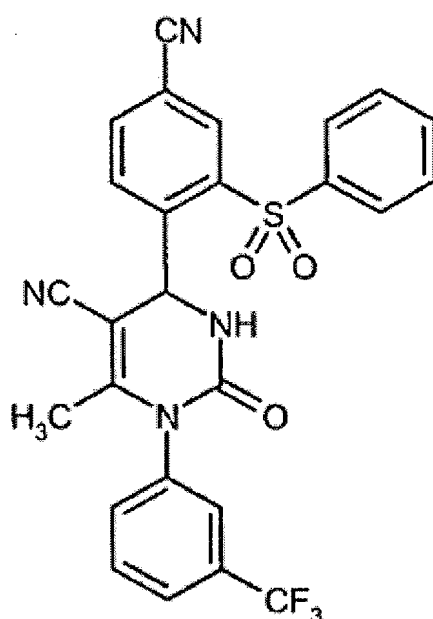
- Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (rac)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (166 mg, 0,307 mmol) y HATU (5 eq., 583 mg, 1,53 mmol) en DMF secada (3,5 ml)
 15 a 0°C y, después de una corta agitación, se mezcló con cloruro de amonio (5 eq., 82 mg, 1,53 mmol) [como alternativa: 1,23 ml de una solución de amoníaco 0,5 M en dioxano] así como

DIEA (10 eq., 369 mg, 3,07 mmol). Se agitó la mezcla durante 6 h a TA (control de HPLC) y a continuación se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (147 mg, 89% d.t.).

- 5 CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,18 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 541,0 (100) $[M+H]^+$
 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,75 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (s a, 1H), 7,30 (s 1, 1H), 7,60-7,80 (m, 7H), 8,15 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 140

- 10 (rac)-4-{4-Ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



- Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (rac)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (137 mg, 253 μ mol) en THF seco (8 ml), se mezcló con hidróxido de metoxycarbonilsulfamoiitrietilamonio (reactivo de Burgess; 121 mg, 507 μ mol; 2 eq.) y se agitó durante 8 h a TA (control de HPLC). Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente:

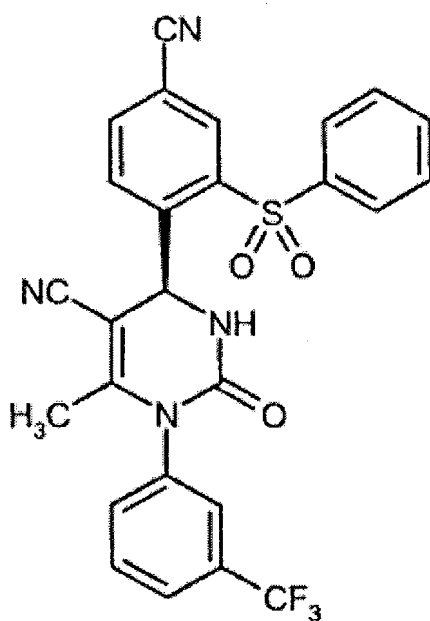
acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (106 mg, 80% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,07$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 523,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 478,1 (100), 521,2 (20) $[M-H]^-$

5 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,75 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 7,65-8,35 (m, 12H), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 141

(4S)-4-{4-Ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



10 Se separó (rac)-4-{4-ciano-2-[fenilsulfonil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (90 mg) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μm ; dimensiones de columna: 250 mm x 20 mm; preparación de muestra: solución en metanol/acetonitrilo (1:1, 18 ml); eluyente: 15 MTBE/metanol 7:3; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30°C; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 39 mg (87% d.t.; >97,5% de ee) del enantiómero 4S.

Se determinó cromatográficamente el exceso enantiomérico (valor de ee) [columna:

Daicel Chiralpak IA, 5 μm ; dimensiones de columna: 250 mm x 4,6 mm; eluyente: MTBE/metanol 7:3; flujo: 1 ml/min; detección: 220 nm; T_R = 3,49 min (enantiómero 4*R*: T_R = 5,95 min)].

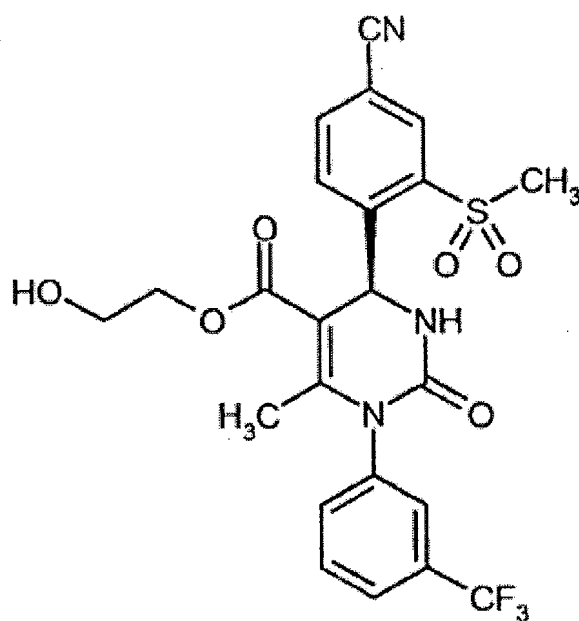
CL-EM (procedimiento 6): T_R = 2,53 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 523,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

5 EM (ESIneg): m/z (%) = 478,1 (100), 521,2 (20) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Para los datos de RMN- ^1H , véase el compuesto racémico (ejemplo 140).

Ejemplo 142

(4*S*)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de 2-hidroxietilo



10

15

Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron ácido (4*S*)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (170 mg, 355 μmol ; ejemplo 5A) en DMF secada (4 ml), se mezcló con 2-bromoetanol (177 mg, 1,42 mmol; 4 eq.) así como trietilamina (72 mg, 709 μmol ; 2 eq.) y se agitó durante 10 h a 70°C. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 20 ml) y solución saturada de sal común (20 ml), se secó

sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (175 mg, 94% d.t.).

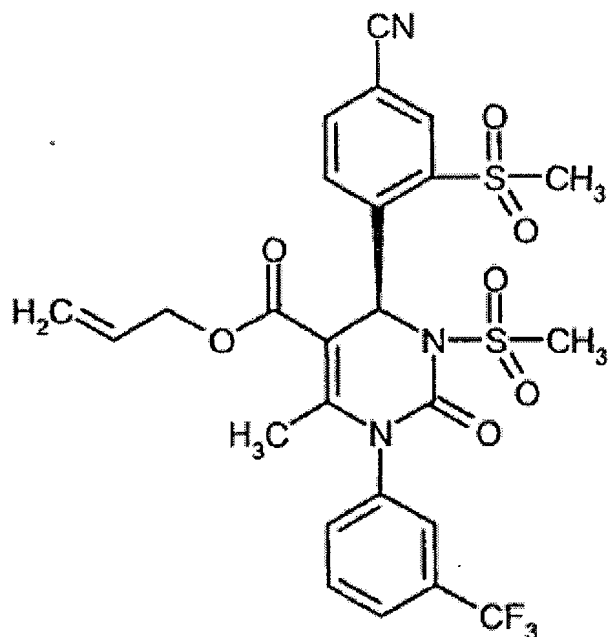
CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 1,74$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 524,1 (100) $[M+H]^+$;

5 EM (ESIneg): m/z (%) = 522,2 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,15 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,65 (s a, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,70-7185 (m, 4H), 8,10 (d a, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H).

Ejemplo 143

10 Éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

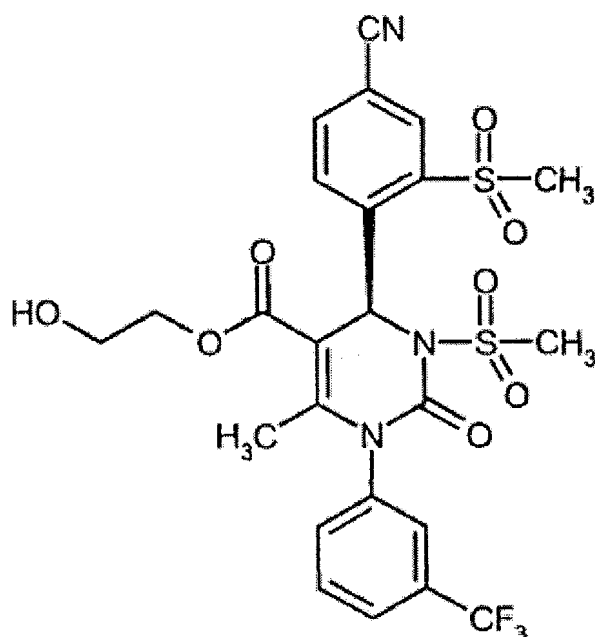


Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (260 mg, 500 μ mol) en THF seco (10 ml) y se mezcló a 0°C con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 28 mg, 700 μ mol; 1,4 eq.). Se calentó a TA y se agitó después durante 20 min. A continuación, se añadió gota a gota lentamente una solución

15

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,24$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 540,1 (100), 598,1 (40) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 475,1 (80), 596,1 (100) $[M-H]^-$

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de 2-hidroxietilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (84 mg, 150 µmol) en DMF secada (2 ml), se mezcló con 2-bromoetanol (75 mg, 600 µmol; 4 eq.) así como trietilamina (31 mg, 300 µmol; 2 eq.) y se agitó durante 8 h a 70°C. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio

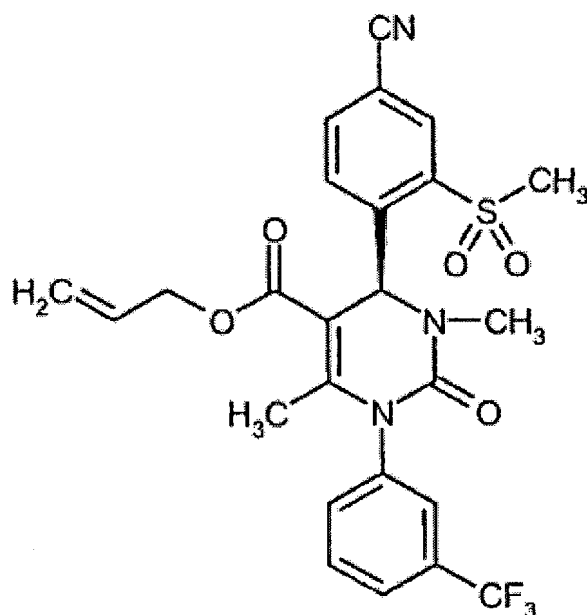
(2 x 20 ml) y solución saturada de sal común (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido, se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 1:3). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (56 mg, 62% d.t.).

5 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,13$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 539,9 (100), 602 (20) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 479,0 (100), 600,0 (80) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,75 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,65 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,75-7,90 (m, 3H), 8,05 (m, 2H), 8,25 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H) [una señal de metilo cubierta por el pico de disolvente].

10 Ejemplo 145

Éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



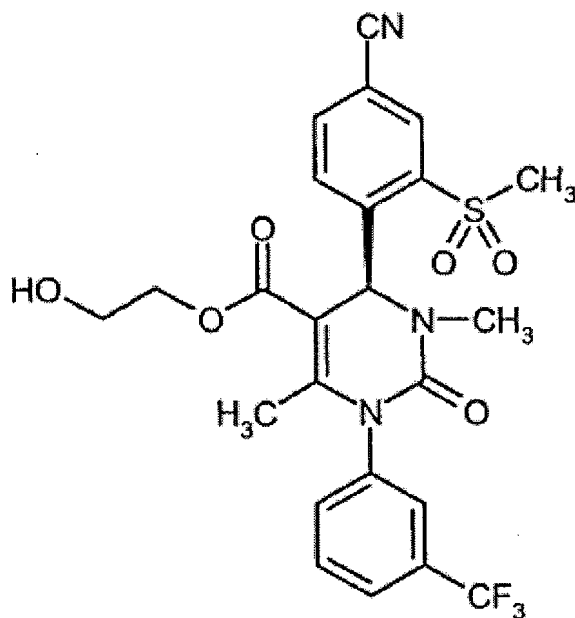
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso éster alílico del ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-6-metil-2-oxo-1-[3-trifluorometil]fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (260 mg, 0,5 mmol) en THF absoluto (10 ml) y se mezcló a -78°C con una solución de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) 1 M en THF (0,6 ml, 600 μ mol; 1,2 eq.).

Después de 20 min de agitación, se añadió yodometano (355 mg, 2,5 mmol; 5 eq.) y se agitó la mezcla durante 16 h con calentamiento gradual de -78°C a TA. Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 55:45). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (157 mg, 59% d.t.).

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,30 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 534,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 532,2 (100) $[M-H]^-$.

Ejemplo 146

(4S)-4-[4-Ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de 2-hidroxietilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso ácido (4S)-4-[4-ciano-2-(metilsulfonil)fenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (74 mg, 150 μ mol) en DMF secada (2 ml), se mezcló con 2-bromoetanol (75 mg, 600 μ mol; 4 eq.) así como trietilamina (31 mg, 300 μ mol; 2 eq.) y se agitó a 70°C durante 8 h. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 20

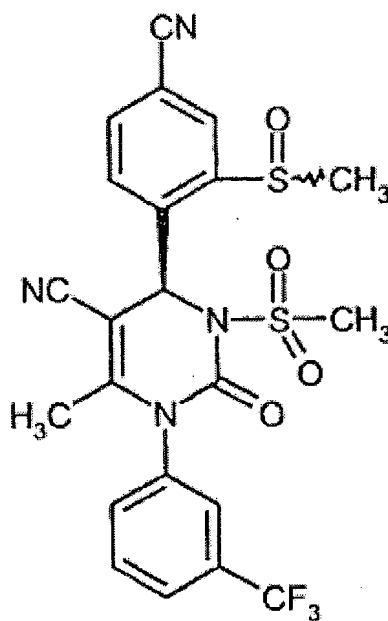
ml) y solución saturada de sal común (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio sólido y se concentró a vacío. Se sometió el producto bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (fase móvil: ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 1:3). Se combinaron las fracciones de producto, se concentraron, se recogió el residuo en un poco de acetonitrilo, se mezcló con agua y se liofilizó. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (63 mg, 78% d.t.)

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,13$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 538,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 536,2 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,05 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,95 (s a, 1H), 8,15 (d a, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).

Ejemplo 147

(4S)-4-{4-Ciano-2-[metilsulfinil]fenil}-6-metil-3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



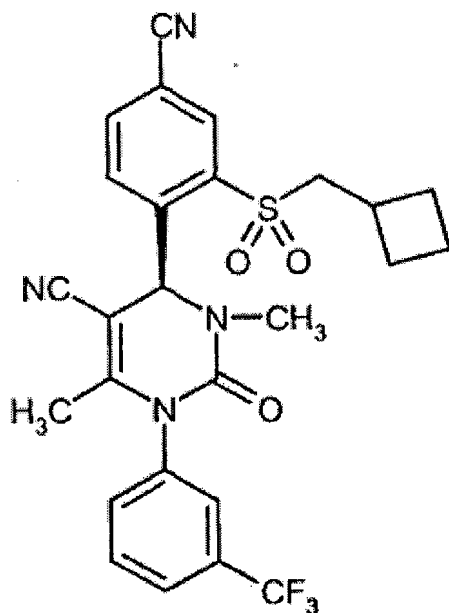
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispuso (4S)-4-{4-ciano-2-[metilsulfinil]fenil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo

(444 mg, 1 mmol) en THF secado (10 ml) y se mezcló a 0°C con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral; 56 mg, 1,4 mmol; 1,4 eq.). Se calentó a TA y se agitó después durante 20 min. A continuación, se añadió gota a gota lentamente una solución de cloruro de metanosulfonilo (160 mg, 1,4 mmol; 1,4 eq.) en THF (5 ml). Después de 16 h de tiempo de reacción, se mezcló la mezcla de reacción con solución de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 → 80:20). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (210 mg, 40% d.t.).

- 10 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,15$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 523,0 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 441,1 (100), 521,0 (100) $[M-H]^-$
- RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,70- 8,32 (m, 6H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 148

- 15 (4S)-4-{4-Ciano-2-[(ciclobutilmetil)sulfonyl]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonato de sodio (150 mg, 101 μ mol; 32% de pureza) en DMF (1 ml). A continuación, se añadió 1-(bromometil)ciclobutano (164,1 mg) y se calentó la mezcla en un tubo cerrado durante 72 h a 110°C. Se filtró después la preparación y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (40,2 mg, 75% d. t.).

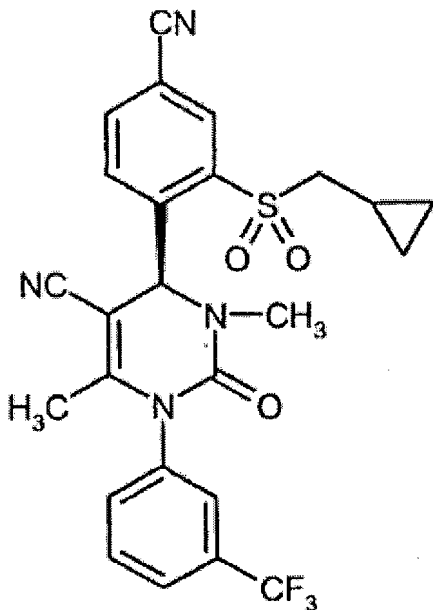
CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,42 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 529,3 (100) $[M+H]^+$;

EM (ESIneg): m/z (%) = 527,3 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,76-2,10 (m, 9H), 2,65 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,70-8,40 (m, 7H).

Ejemplo 149

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(ciclopropilmetil)sulfonil]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-((4S)-5-

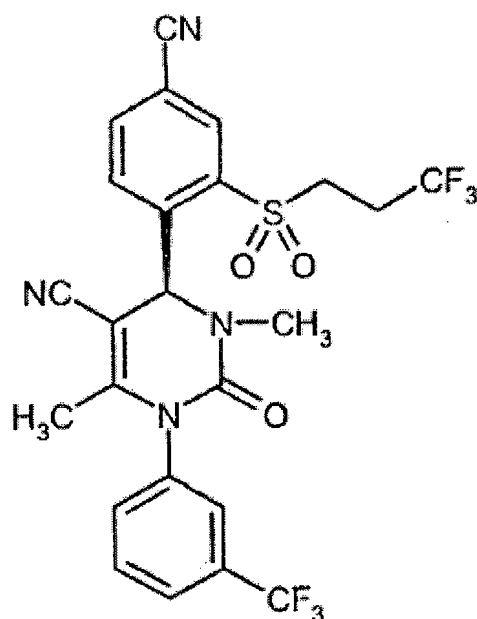
ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}bencenosulfonato de sodio (100 mg, 67 μ mol; 32% de pureza) en DMF (2000 μ l). A continuación, se añadió 1-(bromometil)ciclopropano (278 mg, 2,06 mmol) y se calentó la mezcla durante una noche en un tubo cerrado a 130°C. Se mezcló después la mezcla de reacción con tamices moleculares (4 Å), yoduro de potasio (110 mg, 0,66 mmol) y 1-(bromometil)ciclopropano (89 mg, 0,66 mmol) adicional y se calentó de nuevo durante 6 h en un tubo cerrado a 100°C. Se filtró entonces la preparación y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (16,2 mg, 44% d.t.).

- 10 CL-EM (procedimiento 9): T_R = 1,16 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 515,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 513,2 (80) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,20 (m, 1H), 0,30 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,75-8,45 (m, 7H).

15 **Ejemplo 150**

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonil]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



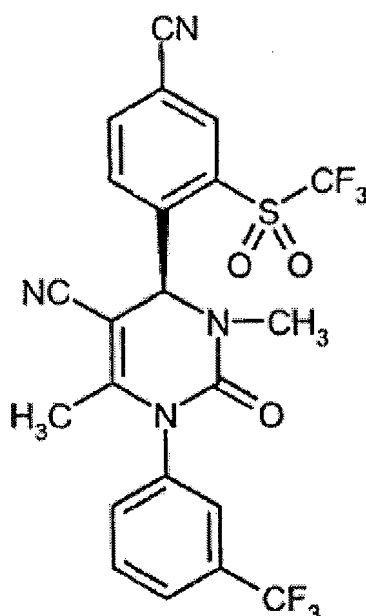
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-[(4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonato de sodio (66 mg, 44 μ mol; 32% de pureza) en DMF (600 μ l). A continuación, se añadió 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (144 mg, 643 μ mol; 14,6 eq.) y se calentó la mezcla durante una noche en un tubo cerrado a 120°C. Se filtró después la preparación y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (7,4 mg, 30% d.t.).

10 CL-EM (procedimiento 9): T_R = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 557,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 555,2 (80) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,65-8,40 (m a, 5H), 8,45 (m, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 151

15 (4S)-4-{4-Ciano-2-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



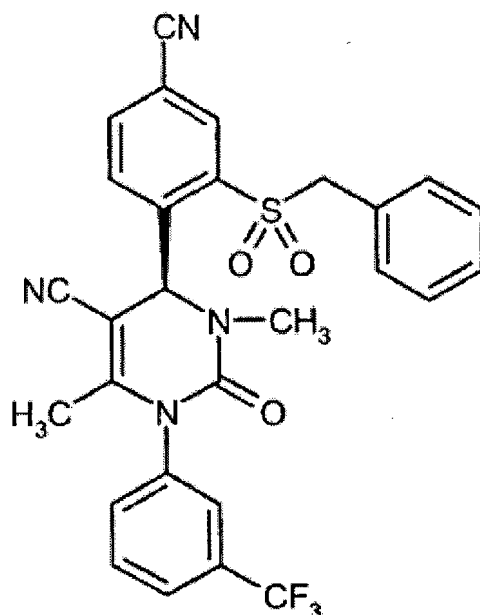
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se dispusieron difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (TASF; 18,4 mg, 66,7 μmol ; 1,1 eq.) y (trifluorometil)trimetilsilano (solución 2 M en THF, 60,6 μl , 121 μmol) a 0°C en THF (1,45 ml). Se añadieron cloruro de 5-ciano-2-((4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il)bencenosulfonilo (30 mg, 60,6 μmol) y se agitó la mezcla durante una noche a TA. Después, se añadieron de nuevo a 0°C difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (TASF; 16,7 mg, 60,6 μmol ; 1,0 eq.) así como (trifluorometil)trimetilsilano (solución 2 M en THF, 65 μl , 130 μmol), y se agitó la mezcla otra vez durante 15 h con calentamiento gradual a TA. Se filtró entonces la preparación y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C- 18 10 μm ; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (3,3 mg, 10% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): $T_R = 1,19$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 529,2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 527,1 (80) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 7,75-8,55 (m, 5H), 8,65 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H).

Ejemplo 152

(4S)-4-[2-(Bencilsulfonil)-4-cianofenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



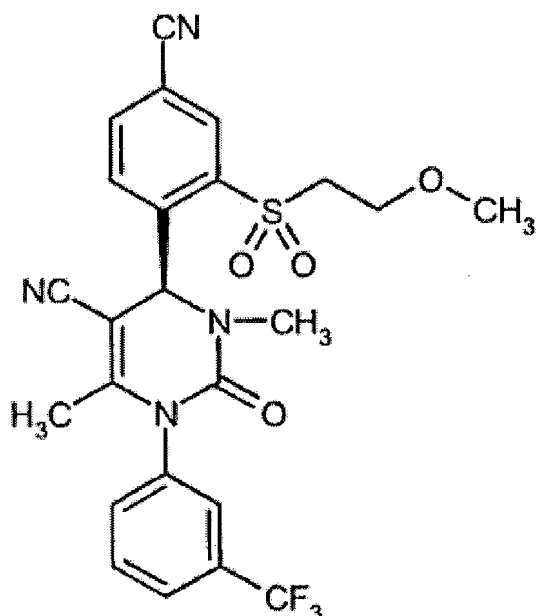
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-[(4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonato de sodio (150 mg, 101 μ mol; 32% de pureza) en DMF (1 ml). A continuación, se añadió bromuro de bencilo (173 mg, 1,01 mmol; 10 eq.) y se calentó la mezcla durante 24 h en un tubo cerrado a 110°C. Se mezcló después la mezcla de reacción con tamices moleculares (4 Å), yoduro de potasio (110 mg, 0,66 mmol) y bromuro de bencilo adicional (173 mg, 1,01 mmol; 10 eq.) y se calentó otra vez durante 6 h en un tubo cerrado a 100°C. Se filtró entonces la preparación y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (49,3 mg, 89% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): T_R = 1,22 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 551,3 (100) $[M+H]^+$;
EM (ESIneg): m/z (%) = 549,2 (100) $[M-H]^-$

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,90 (c, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,70-8,40 (m, 7H).

Ejemplo 153

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



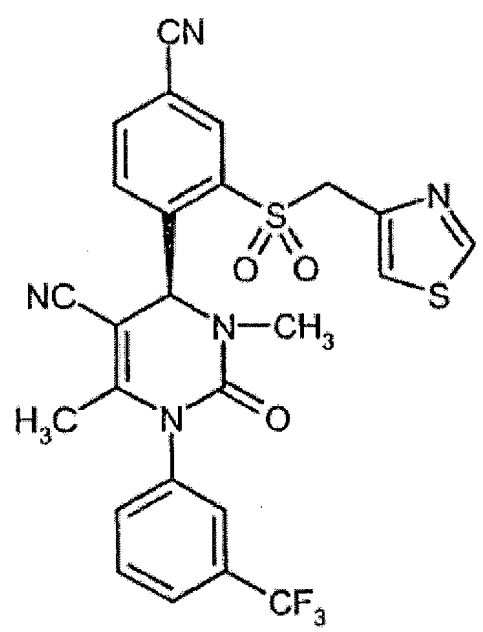
- 5 Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se suspendió 5-ciano-2-[(4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonato de sodio (100 mg, 73 μ mol; 32% de pureza) en DMF (0,5 ml). A continuación, se añadió 2-bromoetilmetiléter (148 mg, 1,06 mmol) y se calentó la mezcla durante 15 h en un tubo cerrado a 115°C. Se filtró después la preparación y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el
- 10 residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C-18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (27,3 mg, 73% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): T_R = 1,11 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 519,2 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 517,2 (100) $[M-H]^-$

- 15 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,80 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,70-3,87 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 7,30-8,40 (m, 6H), 8,45 (m, 1H).

Ejemplo 154

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(1,3-tiazol-4-ilmetil)sulfonil]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



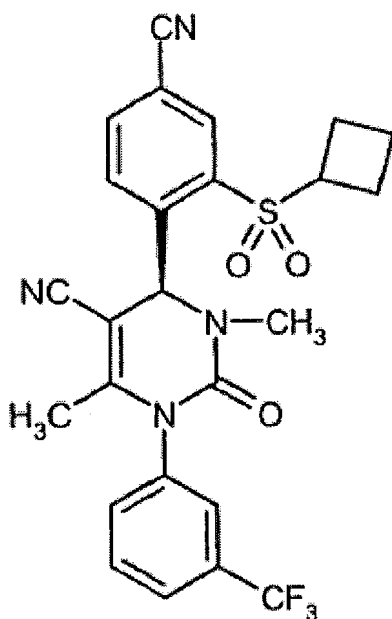
Se llevó a cabo la reacción en atmósfera de argón. Se suspendieron clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol (86 mg, 505 μ mol; 5,0 eq.), 5-ciano-2-{(4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il}bencenosulfonato de sodio (150 mg, 101 μ mol; 32% de pureza), carbonato de potasio (77 mg, 556 μ mol; 5,5 eq.), yoduro de potasio (84 mg, 505 μ mol; 5,0 eq.) así como 18-corona-6 (13,4 mg, 51 μ mol; 0,5 eq.) en DMF (3 ml). A continuación, se calentó la mezcla durante 15 h en un tubo cerrado a 110°C. Se mezcló después la mezcla de reacción con tamices moleculares (4 Å), yoduro de potasio (84 mg, 505 μ mol; 5,0 eq.) y clorhidrato de 4-(clorometil)tiazol adicional (86 mg, 505 μ mol; 5,0 eq.) y se calentó de nuevo durante 2 h en un tubo cerrado a 100°C. Se filtró entonces la preparación y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna: Gromsil C- 18 10 μ m; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA 10:90 $\rightarrow$ 90:10). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (37 mg, 66% d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,25 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 558,1 (100) $[M+H]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 492,3 (100), 557,0 (100) $[M-H]^-$

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 5,15 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,70-8,40 (m a, 8H), 9,0 (s, 1H).

Ejemplo 155

(4S)-4-[2-(Ciclobutilsulfonil)-4-cianofenil]-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo

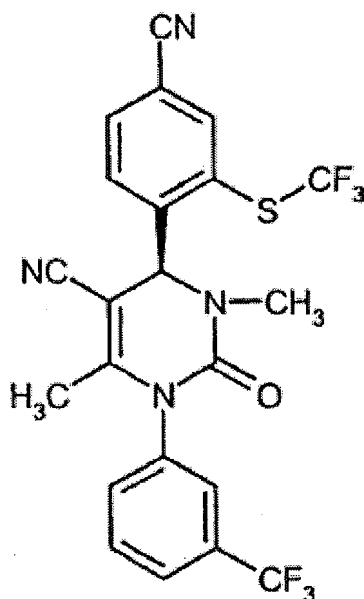


Se suspendió 5-ciano-2-[(4S)-5-ciano-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il]bencenosulfonato de sodio (150 mg, 65 μmol; aprox. 21% de pureza) en atmósfera de argón en un tubo de vidrio sellado en DMF (1 ml). Se añadieron tamices moleculares (4 Å, 20 mg) y bromociclobutano (100 μl, 1088 μmol, 16,7 eq.). Se calentó el tubo sellado durante 15 h a 115°C. Se filtró después la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Gromsil C18; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA). Después de la liofilización se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (15,5 mg, 90% de pureza según CL-EM, 41% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): T_R = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z (%) = 515,3 (100) [M+H]⁺; EM (ESIneg): m/z (%) = 513,2 (100) [M-H]⁻.

Ejemplo 156

(4S)-4-{4-Ciano-2-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo



Se disolvió (4S)-(4-ciano-2-sulfanilfenil)-3,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo (45 mg, 50% de pureza, 53 μ mol) en atmósfera de argón en diclorometano (1 ml). Se añadió a -78°C 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,3-dihidro-1 λ^3 ,2-benzoyodoxol (26 mg, 79 μ mol; 1,5 eq.) y se agitó la mezcla durante 2 h. Se concentró después la solución de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (columna Kromasil C18, 20 x 50 mm; eluyente: acetonitrilo/agua + 0,1% de TFA). Después de liofilizar, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido (11,4 mg, 44% d.t.).

CL-EM (procedimiento 9): $T_R = 1,24$ min; EM (ESIpos): m/z (%) = 497,3 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; EM (ESIneg): m/z (%) = 495,2 (100) $[\text{M}-\text{H}]^-$

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,75 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,05 (s a, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

B. Valoración de la eficacia farmacológica

La eficacia farmacológica de los compuestos según la invención puede mostrarse en los ensayos descritos a continuación:

Abreviaturas:

	AMC	7-amido-4-metilcumarina
	BNP	péptido natriurético cerebral
	BSA	albúmina de suero bovino
5	HEPES	ácido <i>N</i> -(2-hidroxietil)piperazin- <i>N'</i> -2-etanosulfónico
	HNE	elastasa neutrófila humana
	CI	concentración de inhibición
	MeOSuc	metoxisuccinilo
	NADP	dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina
10	v/v	relación de volumen a volumen (de una solución)
	p/v	relación de peso a volumen (de una solución)

B-1. Ensayo de inhibición de HNE *in vitro*

Se comprueba la potencia de los compuestos según la invención en un ensayo inhibidor *in vitro*. La escisión amidolítica mediada por HNE de un sustrato peptídico adecuado conduce a este respecto a un aumento de luz fluorescente. La intensidad de señal de la luz fluorescente es directamente proporcional a la actividad enzimática. La concentración activa de un compuesto de ensayo a la que la enzima se inhibe a la mitad (50% de intensidad de señal de luz fluorescente) se indica como valor de CI₅₀.

Realización:

Se incuban en una placa de microvaloración de 384 pocillos en un volumen de ensayo de 50 µl en total de tampón de ensayo (HEPES 0,1 M pH 7,4, NaCl 0,5 M, BSA al 0,1% p/v, DMSO al 1% v/v), enzima (HNE 80 pM HNE; compañía Serva, Heidelberg) y sustrato (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC 20 µM; compañía Bachem, Weil am Rhein) en presencia y ausencia de sustancia de ensayo durante 2 horas a 37°C. Se mide la intensidad de luz fluorescente de las preparaciones de ensayo (ex. 380 nm, em. 460 nm). Se comprueban los

255

valores de CI_{50} mediante la representación de la intensidad de luz fluorescente frente a la concentración de principio activo.

Se reproducen los valores de CI_{50} representativos de los compuestos según la invención (a una concentración de HNE de 80 μM) en la Tabla A siguiente:

5 Tabla A: Inhibición de elastasa neutrófila humana (HNE)

Nº de ejemplo de realización	CI_{50} [nM]
2	10,0
6	0,5
10	<0,3
12	<0,3
14	<0,3
18	<0,3
20	1,9
22	0,45
27	<0,3
32	<0,3
33	<0,3
36	<0,3
41	<0,3
43 (diastereómero 1)	0,3
50	1,6
51	<0,3
55	<0,3
69	0,9
80	<0,3

Nº de ejemplo de realización	CI ₅₀ [nM]
85	<0,3
91	<0,3
96	<0,3
103	<0,3
116	<0,3
120	<0,3
128	<0,3
132	1,1
141	<0,3
144	<0,3

B-2. Modelo animal de hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina en rata es un modelo animal ampliamente extendido de hipertensión arterial pulmonar. El alcaloide de pirrolizidina monocrotalina se metaboliza en el hígado después de inyección subcutánea hasta monocrotalinpirrol tóxico y conduce al cabo de pocos días a un daño endotelial en la circulación pulmonar, seguido de una remodelación de las arterias pulmonares pequeñas (hipertrofia de la media, muscularización *de novo*). Una inyección subcutánea individual es suficiente para inducir en ratas al cabo de 4 semanas una hipertensión pulmonar pronunciada [Cowan *et al.*, Nature Med. 6, 698-702 (2000)].

Para el modelo, se usan ratas macho Sprague-Dawley. El día 0, los animales reciben una inyección subcutánea de monocrotalina 60 mg/kg. El tratamiento de los animales se inicia lo más tempranamente 14 días después de la inyección de monocrotalina y se extiende durante un periodo de al menos 14 días. Al final del estudio, se realizan los análisis hemodinámicos de los animales así como una comprobación de la saturación de oxígeno

arterial y venoso central. Para la medida hemodinámica, se anestesian las ratas inicialmente con pentobarbital (60 mg/kg). A continuación, se traqueotomizan los animales y se disponen con respiración asistida (frecuencia: 60 respiraciones/min; relación de inspiración a espiración: 50:50; presión espiratoria final positiva: 0,098 kPa; volumen de respiración: 10 ml/kg de peso corporal; FIO₂: 0,5). Se mantiene la anestesia mediante anestesia por inhalación de isoflurano. Se comprueba la presión sanguínea sistémica en la arteria carótida izquierda mediante un catéter Millar-Microtip. Se inserta un catéter de polietileno en el ventrículo derecho mediante la vena yugular derecha para la determinación de la presión ventricular derecha. Se comprueba el volumen cardiaco por minuto mediante termodilución. Después de la hemodinámica, se extrae el corazón y se determina la relación de ventrículo derecho a izquierdo incluyendo tabique. Además, se obtienen muestras de plasma para la determinación de biomarcadores (por ejemplo proBNP) y los niveles plasmáticos de sustancia.

B-3. Modelo animal de insuficiencia pulmonar aguda

La insuficiencia pulmonar inducida por elastasa en ratón, rata o hámster es un modelo animal ampliamente extendido de insuficiencia pulmonar aguda (también: "lesión pulmonar aguda", "síndrome disneico agudo") [Tremblay *et al.*, Chest, 121, 582-588 (2002); Kuraki *et al.*, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 166, 596-500 (2002)]. El tratamiento de los animales se realiza 1 hora antes de la instilación bucotraqueal de elastasa neutrófila humana (HNE). 2 horas después de la instilación bucotraqueal de HNE, se lleva a cabo un lavado broncoalveolar y se determina el contenido de hemoglobina así como el perfil celular diferencial en el lavado.

B-4. Modelo animal de enfisema pulmonar

El enfisema pulmonar inducido por elastasa en ratón, rata o hámster es un modelo animal ampliamente extendido de enfisema pulmonar [Sawada *et al.*, Exp. Lung Res. 33, 277-288 (2007)]. Los animales reciben una instilación bucotraqueal de elastasa pancreática porcina. El tratamiento de los animales empieza el día de la instilación de elastasa pancreática porcina y

se extiende durante un periodo de 3 semanas. Al final del estudio, se determina la distensibilidad pulmonar y se lleva a cabo una morfometría alveolar.

B-5. Ensayo de inhibición de CYP

Se analiza la capacidad de poder inhibir las sustancias CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 en seres humanos con microsomas hepáticos humanos reunidos como fuente enzimática en presencia de sustratos estándar (véase a continuación) que forman metabolitos específicos de CYP. Se analizan los efectos de la inhibición a 6 concentraciones distintas de compuestos de ensayo [2,8, 5,6, 8,3, 16,7, 20 (o 25) así como 50 μ M], se comparan con el grado de formación de metabolitos específicos de CYP de los sustratos estándar en presencia de los compuestos de ensayo y se calculan los valores de CI_{50} correspondientes. Se incuban conjuntamente siempre un inhibidor estándar que inhibe específicamente una isoforma de CYP individual para hacer comparables los resultados entre distintas series.

Práctica:

Se lleva a cabo la incubación de fenacetina, diclofenaco, tolbutamida, dextrometorfano o midazolam con microsomas hepáticos humanos en presencia respectivamente de 6 concentraciones distintas de un compuesto de ensayo (como inhibidor potencial) en una estación de trabajo (Tecan, Genesis, Crailsheim, Alemania). Las mezclas de incubación estándar contienen NADP 1,3 mM, $MgCl_2 \times 6 H_2O$ 3,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (0,4 U/ml) y tampón fosfato 100 mM (pH 7,4) en un volumen total de 200 μ l. Se disuelven preferiblemente los compuestos de ensayo en acetonitrilo. Se incuban placas de 96 pocillos durante un tiempo definido a 37°C con microsomas hepáticos humanos reunidos. Las reacciones se detienen mediante la adición de 100 μ l de acetonitrilo, en el que se encuentra un patrón interno adecuado. Se separan las proteínas precipitadas mediante centrifugación, se combinan los sobrenadantes y se analizan mediante CL-EM/EM.

B-6. Ensayo de hepatocitos para la determinación de la estabilidad metabólica

Se determina la estabilidad metabólica de los compuestos de ensayo frente a hepatocitos incubando los compuestos a concentraciones bajas (preferiblemente inferiores o cercanas a 1 μ M) y a recuentos celulares bajos (preferiblemente a 1×10^6 células/ml) para asegurar condiciones cinéticas lo más lineales posibles en el ensayo. Se extraen 7 muestras de la solución de incubación en un periodo temporal fijo para análisis de CL-EM para determinar la semivida (es decir la descomposición) del compuesto respectivo. A partir de esta semivida, se calculan los distintos parámetros de "aclaramiento" (AC) y valores de " $F_{m\acute{a}x}$ " (véase a continuación).

Los valores de AC y $F_{m\acute{a}x}$ representan una medida del metabolismo de fase 1 y fase 2 de los compuestos en los hepatocitos. Para mantener lo menor posible la influencia del disolvente orgánico sobre la enzima en las preparaciones de incubación, se limita esta concentración en general a 1% (acetonitrilo) o 0,1% (DMSO).

Para todas las especies y razas, se calcula un recuento de hepatocitos en el hígado de $1,1 \times 10^8$ células/g de hígado. Los parámetros AC, cuyo cálculo se basa en las semividas, que superan esencialmente el tiempo de incubación (habitualmente 90 minutos), pueden considerarse sólo como valores aproximados.

Los parámetros calculados y su significado son:

$F_{m\acute{a}x}$ bien agitado [%]	Biodisponibilidad máxima posible después de administración oral
<i>Cálculo:</i>	$(1 - AC_{s\grave{a}ngre \text{ bien agitado}} / QH) \times 100$
$AC_{s\grave{a}ngre}$ bien agitado [l/h * kg]	Aclaramiento de sangre calculado (modelo bien agitado)
<i>Cálculo:</i>	$(QH \times AC'_{in\acute{t}rinseco}) / (QH + AC'_{in\acute{t}rinseco})$
$AC'_{in\acute{t}rinseco}$ [ml/(min * kg)]	Capacidad máxima del hígado (de los hepatocitos) de metabolizar un compuesto (suponiendo que el flujo sanguíneo hepático no sea limitante de la velocidad)

Cálculo: $AC'_{\text{intrínseco, aparente}} \times \text{recuento de hepatocitos específicos de especie} [1,1 \times 10^8/\text{g de hígado}] \times \text{peso de hígado específico de especie [g/kg]}$

$AC'_{\text{intrínseco, aparente}}$ [ml/(min * mg)] Se normaliza la constante de eliminación dividiendo ésta entre el recuento celular de hepatocitos utilizado $x (x \times 10^6/\text{ml})$

Cálculo: $k_{el} [\text{l/min}] / (\text{recuento celular} [x \times 10^6] / \text{volumen de incubación [ml]})$

(QH = flujo sanguíneo hepático específico de especie).

Se reproducen los valores representativos de los compuestos según la invención en este ensayo después de incubación de los compuestos con hepatocitos de rata en la siguiente Tabla B:

5 **Tabla B:** Aclaramiento sanguíneo calculado y biodisponibilidad después de incubación con hepatocitos de rata

Nº de ejemplo de realización	$AC_{\text{sangre}} [\text{l}/(\text{h} \times \text{kg})]$	$F_{\text{máx}} [\%]$
5	0,0	100
6	0,2	96
10	1,5	65
12	1,7	59
22	0,2	95
25	0,3	93
27	0,4	91
29	0,4	90
31	0,4	91
32	0,1	97

267

Nº de ejemplo de realización	AC _{sangre} [l/(h*kg)]	F _{máx} [%]
33	0,6	87
36	0,4	89
38	0,2	96
43 (diastereómero 1)	1,3	69
91	0,7	83
92	0,7	83
116	0,4	91
117	0,1	97
118	0,6	86
123	1,0	75
127	0,2	94
128	0,9	78
129	0,9	79
144	1,2	72

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse del modo siguiente en preparados farmacéuticos:

Comprimidos:

5 Composición:

100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso de comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

Se granula la mezcla de compuesto según la invención, lactosa y almidón con una solución de PVP al 5% (m/m) en agua. Se mezclan los gránulos con estearato de magnesio durante 5 minutos después de secar. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (para el formato de los comprimidos véase anteriormente). Se usa como valor de referencia para la compresión una fuerza de compresión de 15 kN.

Suspensión de administración oral:**Composición:**

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantana de la compañía FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg de compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Se realiza la adición de agua con agitación. Se agita hasta que termina la hinchazón del Rhodigel aprox. 6 h.

Solución de administración oral:**Composición:**

500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg de compuesto según la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se prosigue el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

269

Solución i.v.:

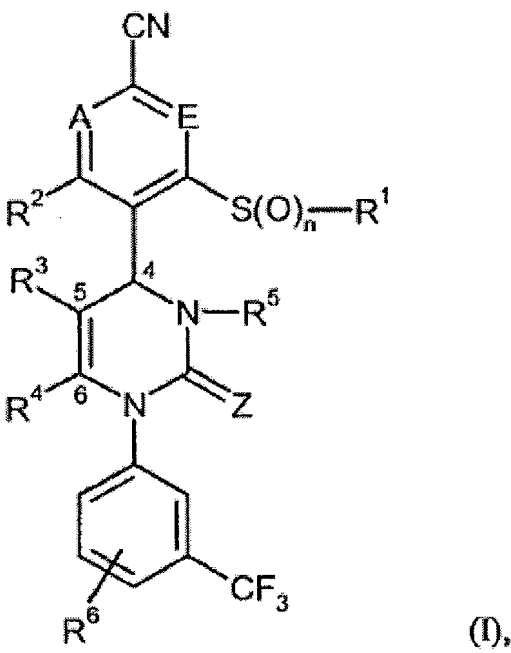
Se disuelve el compuesto según la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución de sal común isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). Se

- 5 esteriliza por filtración la solución y se envasa en recipientes de inyección estériles y exentos de pirógenos.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

A y E representan ambos C-R⁷ o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro C-R⁷, en la que

10 R⁷ significa respectivamente hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros o hasta cinco veces con flúor, o representa alquénilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

15

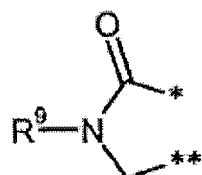
en los que los grupos cicloalquilo C₃-C₆ citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta con alquilo C₁-C₄, hidroxilo y/o alcoxilo C₁-C₄

y

los grupos fenilo y heteroarilo citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄, difluorometoxilo y/o trifluorometoxilo,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

R⁹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, aminocarbonilo, aminocarbonilamino, acil C₁-C₄-amino o cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con ciano, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino o cicloalquilo C₃-C₆ o hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo,

en los que fenilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y/o trifluorometoxilo,

o

5 R⁵ representa un grupo de fórmulas -C(=O)-O-R¹⁰, -L¹-C(=O)-O-R¹¹, -L²-C(=O)-NR¹²R¹³, -L²-SO₂-NR¹²R¹³, -L²-C(=O)-NR¹⁴-NR¹²R¹³ o -L²-SO₂-R¹⁵, en las que

L¹ significa alcano C₁-C₆-diilo,

L² significa un enlace o alcano C₁-C₆-diilo,

R¹⁰ significa alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

10 R¹¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

R¹² y R¹³ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

15 en los que alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y/o aminocarbonilo

y

en alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido un grupo CH₂ por un átomo de O,

20 y

cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos además hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,

o

25 R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de

4 a 6 miembros que contiene otro heteroátomo de anillo del grupo de N, O, S, SO o SO₂ y que puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo de 4 a 6 miembros y/o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que el alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,

R¹⁴ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄

y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con cloro, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, mono- o dialquil C₁-C₄-amino o cicloalquilo C₃-C₆ o hasta tres veces con flúor y

fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno, flúor o cloro, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

A y E representan ambos C-R⁷ o uno de los dos miembros de anillo A y E representa N y el otro C-R⁷, en la que

R⁷ significa respectivamente hidrógeno, flúor o cloro,

Z representa O o S,

n representa el número 0, 1 ó 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, o representa alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

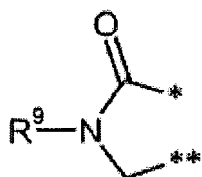
en los que los grupos cicloalquilo C₃-C₆ citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, hidroxilo y/o alcoxilo C₁-C₄

y

los grupos fenilo citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄, difluorometoxilo y/o trifluorometoxilo,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

R⁹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, aminocarbonilo, acil C₁-C₄-amino o cicloalquilo C₃-C₆,

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido hasta tres veces con flúor, o representa fenilo, piridilo o pirimidinilo,

en los que fenilo, piridilo y pirimidinilo pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y/o trifluorometoxilo,

o

R⁵ representa un grupo de fórmulas -C(=O)-O-R¹⁰, -L¹-C(O)-O-R¹¹, -L²-C(=O)-NR¹²R¹³, -L²-SO₂-NR¹²R¹³, -L²-C(=O)-NR¹⁴-NR¹²R¹³ o -L²-SO₂-R¹⁵, en las que

L¹ significa alcano C₁-C₆-diilo,

L² significa un enlace o alcano C₁-C₆-diilo,

R¹⁰ significa alquilo C₁-C₆,

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

R¹² y R¹³ son iguales o distintos y significan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en los que alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heterociclilo de 4 a 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, amino, mono- o dialquil C₁-C₄-amino, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y/o aminocarbonilo, y en alquilo C₁-C₆ un grupo CH₂ puede estar sustituido por un átomo de O, siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable,

o

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene un heteroátomo de anillo adicional del grupo de N, O, S, SO o SO₂ y puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, amino, mono- y/o

dialquil C₁-C₄-amino,

en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo o alcoxilo C₁-C₄,

R¹⁴ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄

5 y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con flúor, cloro, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, mono- o dialquil C₁-C₄-amino

y

10 fenilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros pueden estar sustituidos a su vez hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxilo C₁-C₄ y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno, flúor o cloro,

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 en la que

A y E representan ambos CH,

Z representa O,

20 n representa el número 0 ó 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 miembros o hasta tres veces con flúor, o representa cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o heteroarilo de 5 miembros,

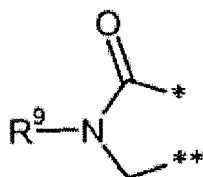
25 en los que los grupos fenilo y heteroarilo citados pueden estar sustituidos hasta dos

271

veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 y R^4 están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

R^9 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , en los que alquilo C_1-C_4 puede estar sustituido con hidroxilo o alcóxilo C_1-C_4 ,

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con ciano o dialquil C_1-C_4 -amino, o representa un grupo de fórmulas $-L^2-C(=O)-NR^{12}R^{13}$, $-L^2-C(=O)-NH-NR^{12}R^{13}$ o $-L^2-SO_2-R^{15}$ en las que

L^2 significa un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$,

R^{12} significa hidrógeno o alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido con hidroxilo o alcóxilo C_1-C_4 ,

R^{13} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ,

en los que alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o

distinta, con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y/o aminocarbonilo, y en alquilo C₁-C₆ un grupo CH₂ puede estar sustituido por un átomo de O,

o

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene otro heteroátomo de anillo del grupo de N, O o S y que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, oxo, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros o heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ o hidroxicarbonilo,

y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido con cicloalquilo C₃-C₆

y

fenilo puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que

A y E representan ambos CH,

Z representa O,

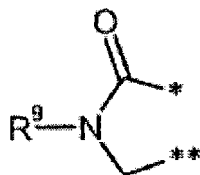
n representa el número 0 ó 2,

R¹ representa alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con hidroxilo alcoxilo C₁-C₄, hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo, o representa cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

en los que los grupos fenilo citados pueden estar sustituidos hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

R² representa hidrógeno,

R³ y R⁴ están unidos entre sí y forman conjuntamente un grupo condensado de fórmula



en la que

* significa el punto de unión con la posición 5 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

** el punto de unión con la posición 6 del anillo de dihidropirimidina reproducido en la fórmula (I)

y

R⁹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido con hidroxilo o alcoxilo C₁-C₄,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o un grupo de fórmulas -L²-C(=O)-NR¹²R¹³, -L²-C(=O)-NH-NR¹²R¹³ o -L²-SO₂-R¹⁵, en las que

L² significa un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH(CH₃)-,

R¹² significa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido con hidroxilo o

alcoxilo C₁-C₄,

R¹³ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆,

en los que alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, hidroxicarbonilo, alcoxi C₁-C₄-carbonilo y/o aminocarbonilo, y en alquilo C₁-C₆ un grupo CH₂ puede estar sustituido por un átomo de O, ,

o

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo de anillo adicional del grupo de N, O o S y que puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄ u oxo,

en los que alquilo C₁-C₄ puede estar sustituido a su vez con hidroxilo o alcoxilo C₁-C₄,

y

R¹⁵ significa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenilo,

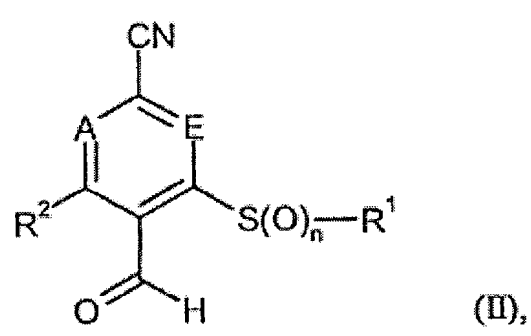
en los que fenilo puede estar sustituido hasta dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y/o trifluorometoxilo,

y

R⁶ representa hidrógeno o flúor, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se definen en las

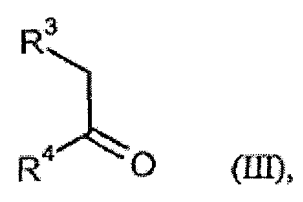
reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en la que A, E, n, R¹ y R² tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4,

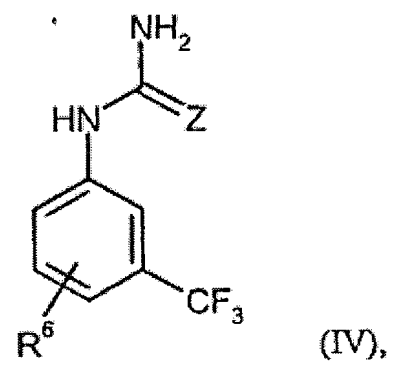
en presencia de un ácido o un anhídrido de ácido en una reacción de tres componentes

5 en un recipiente o secuencialmente con un compuesto de fórmula (III)



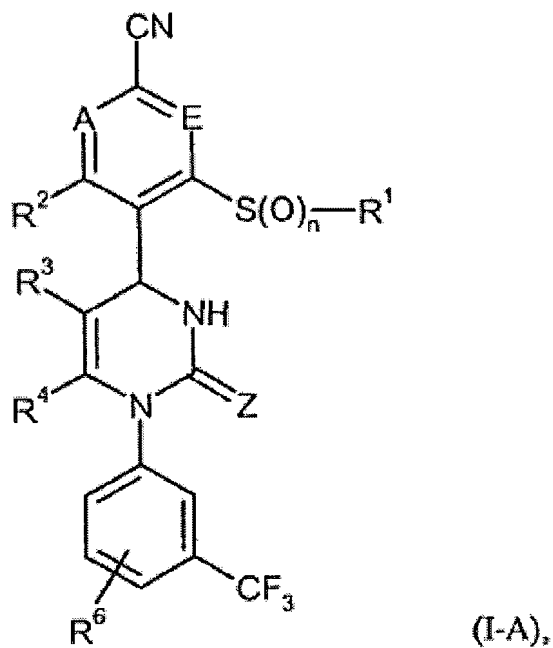
en la que R³ y R⁴ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4,

y un compuesto de fórmula (IV)



10 en la que Z y R⁶ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4,

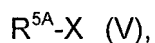
hasta un compuesto de fórmula (I-A)



en la que A, E, Z, n, R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ tienen respectivamente los significados anteriormente dados,

y éste reacciona, en caso de que R⁵ en la fórmula (I) no represente hidrógeno, en

5 presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)

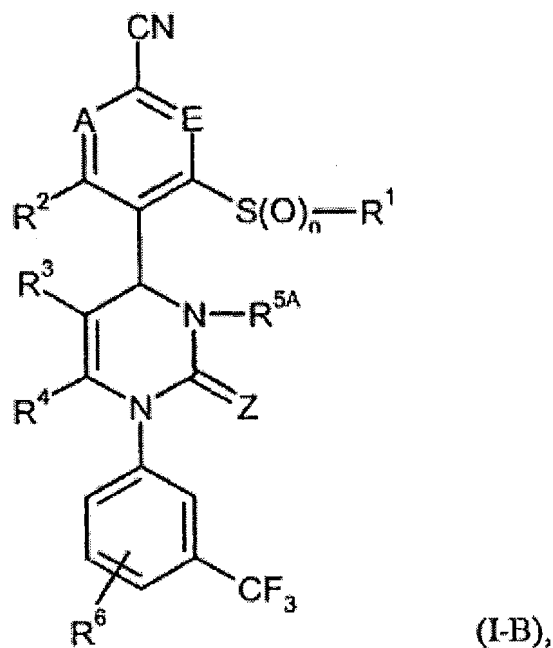


en la que

R^{5A} tiene el significado de R₅ dado en las reivindicaciones 1 a 4, pero no representa hidrógeno,

10 y

X representa un grupo saliente como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato o triflato, hasta un compuesto de fórmula (I-B)



en la que A, E, Z, n, R¹, R², R³, R⁴, R^{5A} y R⁶ presentan respectivamente los significados anteriormente dados,

y eventualmente los compuestos de fórmulas (I-A) o (I-B) así obtenidos se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados.

6. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo compuesto por inhibidores de cinasa, inhibidores de metaloproteasas de matriz, estimuladores y activadores de guanilato ciclasa soluble, análogos de prostaciclina,

antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de receptor adrenérgico beta, anticolinérgicos y glucocorticoides.

7. Medicamento según la reivindicación 5 ó 6 para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome disneico agudo (SDA), enfisema pulmonar, deficiencia de alfa-1-antitripsina (DAAT) y fibrosis quística (FQ).

4-(4-Ciano-2-tioaril)dihidropirimidinonas y su uso**Resumen**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-(4-ciano-2-tioaril)dihidropirimidin-2-ona, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades pulmonares y del
10 sistema cardiocirculatorio.

2006

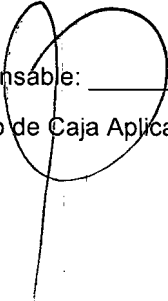
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0049894
		Bogotá D.C., Mayo 23 de 2013 - 13:49:45

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA					NI 800.020.909
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	523122401	23/05/2013	4.920.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. Pc1/EP2008/010911

División Exp. 10 066579

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-066579- -00010-0000

Fecha: 2013-05-30 16:30:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

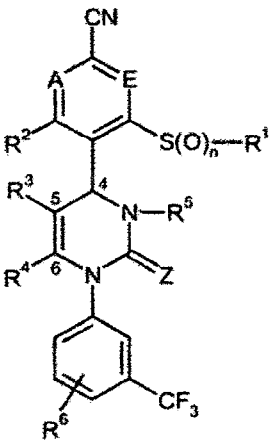


No. 13-133002- -00000-0000

Fecha: 2013-05-30 16:30:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

291

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO						
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES						
TARJETA ARCHIVO TEMATICO						
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐						
(21) N° de solicitud: DIVISION EXP. 10-066.579			(22) Fecha de solicitud: 02-06-2010			
(51) Clasificación Internacional :						
(71) Solicitante(s) BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT						
(72) Inventor(es): VON NUSSBAUM, Franz; KARTHAUS, Dagmar; ANLAUF, Sonja; DELBECK, Martina; LI, Volkhart Min-Jian; MEIBOM, Daniel; LUSTIG, Klemens; SCHAMBERGER, Jens						
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS						
Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2007 061 766.8		20/12/2007		DE
		10 2008 022 521.5		07/05/2008		DE
		10 2008 052 013.6		17/10/2008		DE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20/07/2010			(87) Publicación internacional:			
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT			Fecha: 02/07/2009			
Fecha de presentación de la solicitud: 09/12/2008			No. Publicación WO2009/080199			
No. de solicitud PCT/EP2008/010411						
(54) Título: 4-(4-CIANO-2-TIOARIL)DIHIDROPIRIMIDINONAS Y SU USO						
(57) Resumen: Nuevos derivados de 4-(4-ciano-2-tioaril)dihidropirimidin-2-ona, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades pulmonares y del sistema cardiocirculatorio.						



(I).

182

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO						
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES						
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS						
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐						
(21) N° de solicitud: DIVISION EXP. 10-066.579				(22) Fecha de solicitud: 02-06-2010		
(51) Clasificación Internacional :						
(71)Solicitante (s): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT						
(72) Inventor(es) VON NUSSBAUM, Franz; KARTHAUS, Dagmar; ANLAUF, Sonja; DELBECK, Martina; LI, Volkhart Min-Jian; MEIBOM, Daniel; LUSTIG, Klemens; SCHAMBERGER, Jens						
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS						
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		10 2007 061 766.8		20/12/2007		DE
		10 2008 022 521.5		07/05/2008		DE
		10 2008 052 013.6		17/10/2008		DE
(85) Fecha inicio fase nacional: 20/07/2010				(87)	Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 02/07/2009 Fecha (dd/mm/aa)		
Fecha de presentación de la solicitud: 09/12/2008				N° publicación WO2009/080199		
No. de solicitud: PCT/EP2008/010411						
(54) Titulo: 4-(4-CIANO-2-TIOARIL)DIHIDROPIRIMIDINONAS Y SU USO						

2057

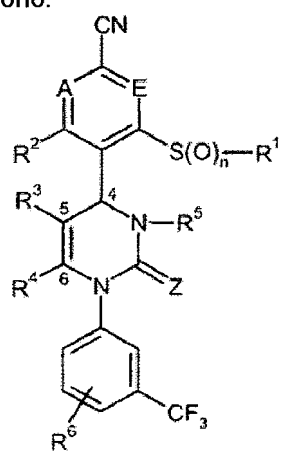


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: DIVISION EXP. 10-066.579					(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud: 02-06-2010					(71) Solicitante(s) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais	(72) Inventor(es)	
	10 2007 061 766.8	20/12/2007	DE	VON NUSSBAUM, Franz	
	10 2008 022 521.5	07/05/2008	DE	KARTHAUS, Dagmar	
	10 2008 052 013.6	17/10/2008	DE	ANLAUF, Sonja	
					DELBECK, Martina
					LI, Volkhart Min-Jian
					MEIBOM, Daniel
					LUSTIG, Klemens
					SCHAMBERGER, Jens
(85) Fecha limite inicio fase nacional 20/07/2010					(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					(87) Publicación Internacional
Fecha de presentación de la solicitud: 09/12/2008					Fecha: Fecha (dd/mm/aa)
No. de solicitud PCT/EP2008/010411					02/07/2009
					N° publicación: WO2009/080199 A1
(54) Titulo: 4-(4-CIANO-2-TIOARIL)DIHIDROPIRIMIDINONAS Y SU USO					

Resumen:
La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-(4-ciano-2-tioaril)dihidropirimidin-2-ona, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades pulmonares y del sistema cardiocirculatorio.



(I),