



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 949**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/91** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**C07D 239/36** (2006.01)

**C07D 239/70** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01986682 .1**

96 Fecha de presentación : **05.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1337517**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54

Título: **Derivados de pirimidinona y su uso en el tratamiento de aterosclerosis.**

30

Prioridad: **10.10.2000 GB 0024807**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

73

Titular/es: **SMITHKLINE BEECHAM plc.**  
**980 Great West Road**  
**Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72

Inventor/es: **Elliott, Richard, Leonard;**  
**Hickey, Deirde, Mary, B.;**  
**Ife, Robert, John;**  
**Leach, Colin, Andrew;**  
**Pinto, Ivan, Leo y**  
**Smith, Stephen, Allen**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 317 949 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidinona y su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos de pirimidinona novedosos, procedimientos para su preparación, compuestos intermedios que son útiles en su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis.

10 El documento WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc) describe la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> Fosfolipasa A<sub>2</sub> Asociada a Lipoproteína (Lp-PLA<sub>2</sub>, del inglés "Lipoprotein Associated Phospholipase A<sub>2</sub>"), su secuencia, aislamiento y purificación, ácidos nucleicos aislados que codifican la enzima, y células hospedantes recombinantes transformadas con ADN que codifica la enzima. Los usos terapéuticos sugeridos para los inhibidores de la enzima incluyen aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión e inflamación aguda y crónica. Una publicación subsiguiente del mismo grupo describe adicionalmente esta enzima (Tew D *et al*, Arterioscler Thromb Vas Biol 1996;16;591-9) en la que se le denomina LDL-PLA<sub>2</sub>. Una solicitud de patente posterior (WO 95/09921, Icos Corporation) y una publicación relacionada en Nature (Tjoelker *et al*, vol 374, 6 Abril 1995, 549) describen la enzima PAF-AH, que tiene esencialmente la misma secuencia que la Lp-PLA<sub>2</sub> y sugieren que puede tener potencial como proteína terapéutica para regular episodios inflamatorios patológicos.

20 Se ha demostrado que la Lp-PLA<sub>2</sub> es responsable de la conversión de fosfatidilcolina en lisofosfatidilcolina, durante la conversión de la lipoproteína de baja densidad (LDL, del inglés "low density lipoprotein") en su forma oxidada. Se sabe que la enzima hidroliza el éster sn-2 de la fosfatidilcolina oxidada para proporcionar lisofosfatidilcolina y un ácido graso modificado oxidativamente. Ambos productos de la acción de la Lp-PLA<sub>2</sub> son biológicamente activos, teniendo la lisofosfatidilcolina en particular adsritas varias actividades pro-aterogénicas, incluyendo la quimiotaxis de monocitos y la inducción de disfunción endotelial, las cuales facilitan la acumulación de macrófagos derivados de monocitos en la pared arterial. Sería de esperar por tanto que la inhibición de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> frenara el crecimiento de estas lesiones enriquecidas en macrófagos (por inhibición de la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) y fuera útil así en el tratamiento de la aterosclerosis.

30 Un estudio publicado recientemente (WOSCOPS - Packard *et al*, N. Engl. J. Med. 343 (2000) 1148-1155) ha demostrado que el nivel de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> es un factor de riesgo independiente en la enfermedad de las arterias coronarias.

35 Se cree que el aumento del contenido en lisofosfatidilcolina de la LDL modificada oxidativamente es también responsable de la disfunción endotelial observada en pacientes con aterosclerosis. Los inhibidores de la LpPLA<sub>2</sub> podrían por tanto resultar beneficiosos en el tratamiento de este fenómeno. Un inhibidor de la Lp-PLA<sub>2</sub> podría también encontrar utilidad en otras enfermedades que presentan disfunción endotelial incluyendo diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

40 Adicionalmente, los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA<sub>2</sub>. Ejemplos de tales trastornos incluyen la psoriasis.

45 Además, los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que implique la oxidación de lípidos en conjunción con la actividad de la Lp-PLA<sub>2</sub> para producir los dos productos dañinos, lisofosfatidilcolina y ácidos grasos modificados oxidativamente. Tales afecciones incluyen lisofosfatidilcolina y ácidos grasos modificados oxidativamente. Tales afecciones incluyen las afecciones mencionadas anteriormente aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, apoplejía, infarto de miocardio, isquemia, daño por reperfusión e inflamación aguda y crónica.

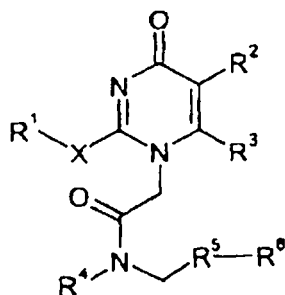
50 Las solicitudes de patentes WO 96/12963, WO 96/13484, WO96/19451, WO 97/02242, WO97/217675, WO 97/217676, WO 96/41098, y WO 97/41099 (SmithKline Beecham plc) describen, entre otros, varias series de compuestos de tipo 4-tionil/sulfinil/sulfonil-azetidionona que son inhibidores de la enzima LpPLA<sub>2</sub>. Éstos son inhibidores irreversibles que producen acilación (Tew *et al*, Biochemistry, 37, 10087, 1998).

55 Ahora se ha identificado una clase más de compuestos, los cuales son inhibidores de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub> que no producen acilación. Así, los documentos WO 99/24420, WO 00/10980, WO 00/66566, WO 00/66567 y WO 00/68208 (SmithKline Beecham plc) describen una clase de compuestos de pirimidona que se ilustran mediante un sustituyente 2-benciltio o 2-benciloxi opcionalmente sustituido. Ahora hemos descubierto que éste puede reemplazarse por un enlazador de carbono para proporcionar compuestos que tienen una buena actividad como inhibidores de la enzima LpPLA<sub>2</sub>.

65

## ES 2 317 949 T3

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



donde:

R<sup>1</sup> es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre alquiloC<sub>(1-6)</sub>, alcoxiC<sub>(1-6)</sub>, alquiltioC<sub>(1-6)</sub>, hidroxilo, halógeno, CN, y mono- a perfluoroalquilo C<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo carbocíclico condensado de 5 ó 6 miembros; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo benzo o heteroarilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, alquiloC<sub>(1-4)</sub>, ciano, alcoxiC<sub>(1-6)</sub>, alquiltioC<sub>(1-6)</sub> o mono- a perfluoroalquiloC<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquiloC<sub>(1-6)</sub> que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, OR<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, carboxi, COOR<sup>7</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, mono- ó di-(hidroxialquilo C<sub>(1-6)</sub>)amino y N-hidroxialquiloC<sub>(1-6)</sub>-N-alquilaminoC<sub>(1-6)</sub>; o

R<sup>4</sup> es Het-alquiloC<sub>(0-4)</sub> donde Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende N y opcionalmente O ó S, y donde N puede estar sustituido con COR<sup>7</sup>, COOR<sup>7</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, ó alquiloC<sub>(1-6)</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, OR<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, carboxi, COOR<sup>7</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> ó NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, por ejemplo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo;

R<sup>5</sup> es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre alquiloC<sub>(1-6)</sub>, alcoxiC<sub>(1-6)</sub>, alquiltioC<sub>(1-6)</sub>, arilalcoxiC<sub>(1-6)</sub>, hidroxilo, halógeno, CN, COR<sup>7</sup>, carboxi, COOR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, mono- a perfluoroalquiloC<sub>(1-4)</sub> y mono- a perfluoroalcoxiC<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>6</sup> es un anillo arilo o heteroarilo que está además opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre alquiloC<sub>(1-18)</sub>, alcoxiC<sub>(1-18)</sub>, alquiltioC<sub>(1-6)</sub>, alquilsulfoniloC<sub>(1-6)</sub>, arilalcoxiC<sub>(1-6)</sub>, hidroxilo, halógeno, CN, COR<sup>7</sup>, carboxi, COOR<sup>7</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, mono- a perfluoroalquiloC<sub>(1-4)</sub> y mono- a perfluoroalcoxiC<sub>(1-4)</sub>, ó alquiloC<sub>(5-10)</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno ó alquiloC<sub>(1-12)</sub>, por ejemplo alquiloC<sub>(1-4)</sub> (p. ej. metilo o etilo);

R<sup>8</sup> es hidrógeno, OalquiloC<sub>(1-6)</sub>, ó alquiloC<sub>(1-12)</sub>, por ejemplo alquiloC<sub>(1-4)</sub> (p. ej. metilo o etilo);

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona cada uno entre hidrógeno ó alquiloC<sub>(1-12)</sub>, ó R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquiloC<sub>(1-4)</sub>, alquilcarboxiC<sub>(1-4)</sub>, arilo, p. ej. fenilo, o aralquilo, p. ej. bencilo, por ejemplo morfolina o piperazina; y

X es alquilenoc<sub>(2-4)</sub>, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y etilo, ó CH=CH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos representativos de R<sup>1</sup> cuando es un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Preferiblemente, R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC<sub>(1-6)</sub>, trifluorometilo, alcoxiC<sub>(1-6)</sub>, preferiblemente, de 1 a 3 fluoro, más preferiblemente, 2,3-difluoro.

Otros ejemplos representativos de R<sup>1</sup> incluyen fenilo sustituido con trifluorometoxi o ciano.

## ES 2 317 949 T3

Ejemplos representativos de  $R^2$  y  $R^3$  incluyen cuando  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo carbocíclico (ciclopentenilo) condensado de 5 miembros, o un anillo benzo, pirido, pirazolo o tieno condensado.

5 Otros ejemplos representativos de  $R^2$  y  $R^3$  incluyen cuando  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo benzo condensado sustituido con alquiloC<sub>(1-4)</sub>, trifluorometilo, o 1 ó 2 átomos de halógeno; y cuando  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo tieno condensado sustituido con metilo.

10 Preferiblemente,  $R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo carbocíclico (ciclopentenilo) condensado de 5 miembros o un anillo benzo, pirido, tieno o pirazolo condensado.

Ejemplos representativos de  $R^4$  incluyen hidrógeno, metilo, 2-(dietilamino)etilo, 2-(piperidin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 1-etilpiperidin-4-ilo y 1-etilpirrolidin-2-ilmetilo. Preferiblemente  $R^4$  es 2-(dietilamino)etilo o 1-etilpiperidin-4-ilo.

20 Otros ejemplos representativos de  $R^4$  incluyen piperidin-4-ilo sustituido en la posición 1 con metilo, 2-metoxietilo, isopropilo, 1-etoxicarbonilmetilo o t-butoxicarbonilo; etilo sustituido en la posición 2 con etilamino, t-butilamino o morfolin-4-ilo; 2-metilpropilo sustituido en la posición 2 con dimetilamino, etilamino, (morfolin-4-ilo), (piperidin-1-ilo), isopropilamino, dietilamino, dimetilamino, pirrolidin-1-ilmetilo o pirrolidin-1-ilo; propilo sustituido en la posición 3 con piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, dietilamino; butilo sustituido en la posición 4 con pirrolidin-1-ilo; 1-etilpiperidin-4-ilmetilo; 2-metoxietilo; t-butoxicarbonilmetilo; 2-hidroxietilo; hidroxicarbonilmetilo; y piperidin-4-ilo. Preferiblemente  $R^4$  es 1-metilpiperidin-4-ilo ó 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo.

25 Ejemplos representativos de  $R^5$  incluyen fenilo y piridilo. Preferiblemente,  $R^5$  es fenilo.

Otros ejemplos representativos de  $R^5$  incluyen tienilo, pirimidilo y furilo. Preferiblemente,  $R^5$  es tienilo.

30 Ejemplos representativos de  $R^6$  incluyen fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4 y hexilo. Preferiblemente,  $R^6$  es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4.

35 Otros ejemplos representativos de  $R^6$  incluyen fenilo sustituido con metiltio, alquiloC<sub>(1-6)</sub>, ciano, metilsulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo o pentafluoroetilo; y tienilo opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo. Preferiblemente,  $R^6$  es tien-2-ilo sustituido con trifluorometilo en la posición 5.

Preferiblemente,  $R^5$  y  $R^6$  juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo ó 2-(fenil)piridinilo en el que el anillo de fenilo alejado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde:

$R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno o alquiloC<sub>(1-12)</sub>, por ejemplo alquiloC<sub>(1-4)</sub> (p. ej. metilo o etilo).

Ejemplos representativos de X incluyen  $(CH_2)_3$ , vinilo,  $(CH_2)_2$  y  $(CH_2)_2$  sustituido con uno o más metilos.

45 Preferiblemente X es alquilenoc<sub>(2-4)</sub>, más preferiblemente alquilenoc<sub>(2-3)</sub>, lo más preferiblemente,  $(CH_2)_2$ .

Se apreciará que dentro de los compuestos de fórmula (I) hay un subgrupo adicional de compuestos (grupo B) donde:

50  $R^1$  e fenilo sustituido con 2,3 difluoro;

$R^2$  y  $R^3$ , junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo carbocíclico (ciclopentenilo) condensado de 5 miembros o un anillo benzo, pirido, tieno o pirazolo condensado.

55  $R^4$  es 2-(dietilamino)etilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo ó 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo;

$R^5$  es fenilo, tienilo o piridilo;

60  $R^6$  es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4, o tien-2-ilo sustituido con trifluorometilo en la posición 5; y

X es  $(CH_2)_2$ .

65 Se apreciará que dentro de los compuestos de fórmula (I) hay un subgrupo adicional de compuestos (grupo C) donde:

$R^1$  es fenilo sustituido con 2,3-difluoro;

## ES 2 317 949 T3

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo pirido condensado;

R<sup>4</sup> es 1-metilpiperidin-4-ilo ó 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos forman un 4-(fenil)fenilo donde el anillo fenilo alejado está sustituido con trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4; y

X es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden comprender uno o más centros quirales de modo que pueden formarse estereoisómeros. La presente invención abarca todos estos estereoisómeros, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales, y mezclas de los mismos.

Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden incluir una función básica tal como un grupo amino como sustituyente. Tales funciones básicas pueden usarse para formar sales de adición de ácidos, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 65, 1-19. Tales sales pueden formarse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos representativos de los mismos incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, bismetilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, ácido taurocólico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Se apreciará que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden incluir un grupo carboxi como sustituyente. Tales grupos carboxi pueden usarse para formar sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales preferidas incluyen las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio y potasio.

Cuando se usa en la presente memoria, el término “alquilo” y términos similares tales como “alcoxi” incluyen todos los isómeros de cadena lineal y ramificada. Ejemplos representativos de los mismos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Cuando se usa en la presente memoria, el término “arilo” se refiere, al menos que se defina de otro modo, a un sistema de anillos aromáticos mono- o bicíclico que contiene hasta 10 átomos de carbono en el sistema de anillos, por ejemplo fenilo o naftilo.

Cuando se usa en la presente memoria, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos heteroaromáticos mono- o bicíclico que comprende hasta cuatro, preferiblemente 1 ó 2, heteroátomos cada uno de ellos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada anillo puede tener de 4 a 7, preferiblemente 5 o 6, átomos en el anillo. Un sistema bicíclico de anillos heteroaromáticos puede incluir un anillo carbocíclico.

Cuando se usan en la presente memoria, los términos “halógeno” y “halo” incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y fluoro, cloro, bromo y yodo, respectivamente.

Los compuestos de fórmula (I) más preferidos son:

*N*-(1-Metilpiperidin-4-il)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-1-il)-*N*-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida;

*N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-1-il)-*N*-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en particular la sal de bitartrato.

Al estar los compuestos de la presente invención, en particular los compuestos de fórmula (I), destinados a utilizarse en composiciones farmacéuticas, se entenderá que se proporcionan todos ellos en forma sustancialmente pura, por ejemplo con una pureza de al menos el 50%, más adecuadamente al menos 75% de pureza y preferiblemente al menos 95% de pureza (los porcentajes se dan en peso sobre una base ponderal). Las preparaciones impuras de los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas. Aunque la pureza de los compuestos intermedios de la presente invención es menos crítica, se comprenderá fácilmente que se prefiere la forma sustancialmente pura, como para los compuestos de fórmula (I). Preferiblemente, siempre que sea posible, los compuestos de la presente invención se obtienen en forma cristalina.

Cuando algunos de los compuestos de esta invención se dejan cristalizar o se recristalizan a partir de disolventes orgánicos, el disolvente de cristalización puede estar presente en el producto cristalino. Esta invención incluye dentro de su alcance dichos solvatos. Análogamente, algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recristalizar en disolventes que contienen agua. En tales casos puede formarse agua de hidratación. Esta invención

incluye dentro de su alcance los hidratos estequiométricos así como compuestos con cantidades variables de agua, que se pueden producir mediante procedimientos tales como la liofilización. Además, diferentes condiciones de cristalización pueden llevar a la formación de diferentes formas polimórficas de productos cristalinos. Esta invención incluye dentro de su alcance todas las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína (Lp-PLA<sub>2</sub>) y como tales se espera que sean útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la aterosclerosis. En un aspecto adicional, por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la producción de lisofosfatidilcolina por la Lp-PLA<sub>2</sub> y pueden por lo tanto tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique disfunción endotelial, por ejemplo aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una aplicación general en cualquier trastorno que implique oxidación de lípidos en conjunción con actividad enzimática; por ejemplo, además de las afecciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como la Enfermedad de Alzheimer, infarto de miocardio, daño por reperfusión, sepsis, e inflamación aguda y crónica.

Otras aplicaciones incluyen cualquier trastorno que implique monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos celulares expresan Lp-PLA<sub>2</sub>. Ejemplos de tales trastornos incluyen la psoriasis.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>, método que implica tratar a un paciente en necesidad de ello con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la enzima. La enfermedad puede estar asociada con el aumento en la implicación de monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con la oxidación de lípidos en conjunción con la actividad de la Lp PLA<sub>2</sub>; con isquemia y reperfusión; o con disfunción endotelial.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser de utilidad en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente en combinación con un agente hiperlipidémico, antiateroesclerótico, antidiabético, anti-anginal, antiinflamatorio, o antihipertensión o un agente para reducir Lp(a). Los ejemplos de los anteriores incluyen inhibidores de la síntesis del colesterol tales como las estatinas, antioxidantes tales como el probucol, sensibilizadores de la insulina, antagonistas del canal de calcio, fármacos antiinflamatorios tales como NSAIDs. Los ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en los documentos WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y SmithKline Beecham).

Una terapia de combinación preferida será el uso de un compuesto de la presente invención y una estatina. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina (también denominada S-4522 ó ZD 4522, Astra Zenecca). Los dos agentes pueden administrarse sustancialmente al mismo tiempo o en tiempos diferentes, a discreción del médico.

Una terapia de combinación preferida adicional será el uso de un compuesto de la presente invención y un agente antidiabético o un sensibilizador de la insulina, ya que la enfermedad cardíaca coronaria es una causa principal de muerte para los diabéticos. Dentro de esta clase, los compuestos preferidos para uso con un compuesto de la presente invención incluyen los activadores de PPAR $\gamma$ , por ejemplo GI262570 (GlaxoSmithKline) y la clase de compuestos de glitazona tales como rosiglitazona (Avandia, GlaxoSmithKline), troglitazona y pioglitazona.

Para uso terapéutico, los compuestos de la presente invención se administran normalmente en forma de una composición farmacéutica habitual. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen aquéllas que están adaptadas para administración oral o parenteral o como un supositorio.

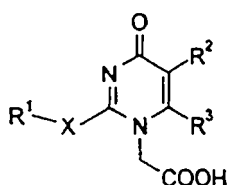
Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen aquéllas que están adaptadas para administración oral o parenteral o como un supositorio. Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y grageas. Una formulación líquida consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un(os) vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo, etanol, glicerina, disolvente no acuoso, por ejemplo polietilenglicol, aceites, o agua con un agente de resuspensión, conservante, agente de sabor o de color. Una composición en forma de comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables usados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa. Una composición en forma de cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos habituales y después cargarlos en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos, o aceites, y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula

## ES 2 317 949 T3

de gelatina blanda. Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I) en un vehículo acuoso estéril o un aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración. Una formulación típica de su-  
5 ppositorio comprende un compuesto de fórmula (I) que es activo cuando se administra de este modo, con un agente aglutinante y/o lubricante tal como glicoles poliméricos, gelatinas o manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales o sintéticas de bajo punto de fusión.

Preferiblemente la composición es en forma de dosis unitaria tal como un comprimido o una cápsula. Cada unidad  
10 de dosificación para administración oral contiene preferiblemente de 1 a 500 mg (y para administración parenteral contiene preferiblemente de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de fórmula (I). El régimen de dosificación diaria para un paciente adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 500 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 25 mg, del compuesto de fórmula (I), administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. Adecuadamente, los compuestos se  
15 administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto ácido de fórmula (II):



(II)

donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria,

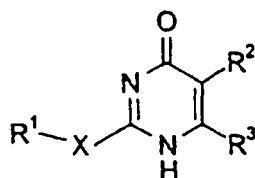
con un compuesto amino de fórmula (III):



donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria; en condiciones de formación de amidas.

Las condiciones adecuadas de formación de amidas son bien conocidas en la técnica e incluyen tratar el ácido de fórmula (II) con la amina de fórmula (III) en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (DEC), ó hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), preferiblemente en presencia de diisopropiletilamina.

Un compuesto de fórmula (II) puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto correspondiente de pirimidona no sustituida de fórmula (IV):



(IV)

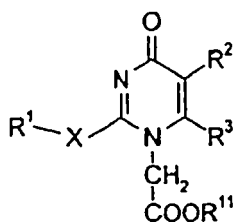
donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria,

por reacción con un compuesto de fórmula (V):



## ES 2 317 949 T3

donde L es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, yodo, y R<sup>11</sup> es alquiloC<sub>(1-6)</sub>, por ejemplo t-butilo, en presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo diisopropiletilamina; para formar un éster intermedio (VI),



(VI)

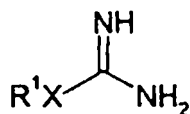
15 donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>11</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria,

y seguidamente,

20 eliminando R<sup>11</sup>, por tratamiento con un agente de desesterificación, por ejemplo, para t-butilo, ácido trifluoroacético.

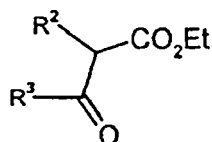
Se apreciará que la eliminación de R<sup>11</sup> puede llevarse a cabo como un paso por separado, de tal modo que se aísla un ácido de fórmula (II) o, alternativamente, que el ácido de fórmula (II) se forma a partir del éster intermedio (VI) como un primer paso preliminar, antes de la reacción con una amina de fórmula (III).

La pirimidona de fórmula (IV) puede prepararse fácilmente adaptando una síntesis habitual de pirimidona que implique una amidina y un compuesto 1,3-dicarbonilo, haciendo reaccionar una amidina de fórmula (VII):



(VII)

35 donde R<sup>1</sup> y X son como se define anteriormente en la presente memoria, preferiblemente como una de sus sales, por ejemplo la sal de hidrocloreuro, con un compuesto de la fórmula (VIII):

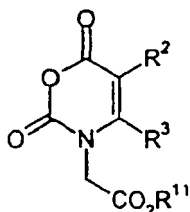


(VIII)

donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria.

50 Se apreciará que en el compuesto de fórmula (IV), cuando R<sup>3</sup> es hidrógeno, el compuesto de fórmula (VIII) es un éster 1,3-aldehídico y adicionalmente, que en el compuesto de fórmula (IV), cuando R<sup>3</sup> es distinto de hidrógeno, el compuesto de fórmula (VIII) es un éster 1,3-cetónico.

55 Para los compuestos de fórmula (II) donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo benzo o heteroarilo condensado opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloC<sub>(1-6)</sub>, ciano, mono- a perfluoroalquiloC<sub>(1-4)</sub>, se encuentra más conveniente adoptar una estrategia ligeramente diferente por la que la amidina de fórmula (VII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IX):



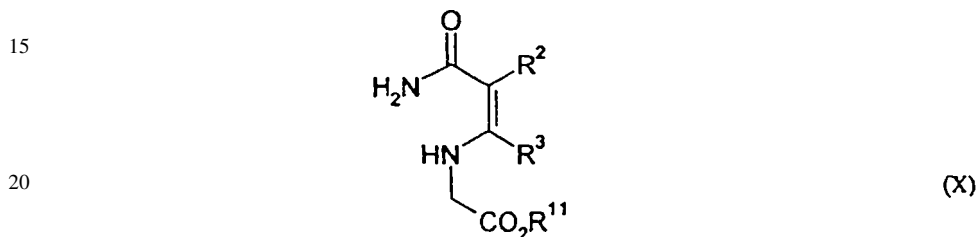
(IX)

## ES 2 317 949 T3

donde  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo benzo o heteroarilo condensado opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{(1-6)}$ , ciano, mono- a perfluoroalquilo $C_{(1-4)}$ , y  $R^{11}$  es como se define anteriormente en la presente memoria, por ejemplo etilo,

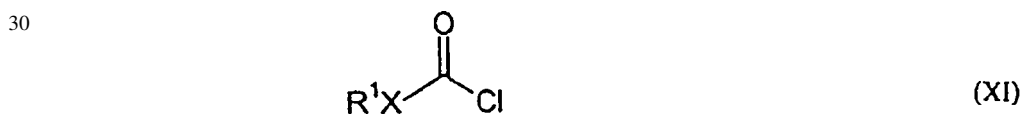
5 en las condiciones habituales de formación de anillos de pirimidona, en presencia de una base tal como piridina, para proporcionar un éster (VI) intermedio que puede convertirse a continuación en un compuesto de fórmula (II), por ejemplo por tratamiento con hidróxido sódico acuoso.

10 Alternativamente, para los compuestos de fórmula (II) donde  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo benzo o heteroarilo condensado opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{(1-6)}$ , ciano, mono- a perfluoroalquilo $C_{(1-4)}$ , el anillo de pirimidona puede formarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X):



25 donde  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo benzo o heteroarilo condensado opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{(1-6)}$ , ciano, mono- a perfluoroalquilo $C_{(1-4)}$ , y  $R^{11}$  es como se define anteriormente en la presente memoria, por ejemplo etilo,

con un compuesto de cloruro de acilo de fórmula (XI):



donde  $R^1$  y  $X$  son como se define anteriormente en la presente memoria;

en las condiciones habituales de formación de anillos de pirimidona, en un disolvente tal como benceno,

40 o mediante un procedimiento en dos pasos por tratamiento con piridina, y seguidamente una base adecuada, p. ej. NaH en DMF, y seguidamente el tratamiento del compuesto intermedio así formado con un ácido, p. ej. ácido p-toluenosulfónico en tolueno a reflujo;

para proporcionar un éster intermedio (VI) que puede convertirse a continuación en un compuesto de fórmula (II), por ejemplo por tratamiento con hidróxido sódico acuoso.

45 Los expertos en la técnica apreciarán que todos los demás materiales de partida y compuestos intermedios son compuestos conocidos, o bien pueden prepararse por métodos presentes en la bibliografía, tales como los descritos en "Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations" de Richard Larock (VCH, 1989), incorporado a la presente memoria por referencia.

50 La presente invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

55 La estructura y pureza de los compuestos intermedios y ejemplos se confirmó por  $^1\text{H-NMR}$  y (en casi todos los casos) espectrometría de masas, incluso cuando no se indique explícitamente a continuación.

Compuesto Intermedio A1

60 *Ácido 3-(2,3-difluorofenil)propiónico*



## ES 2 317 949 T3

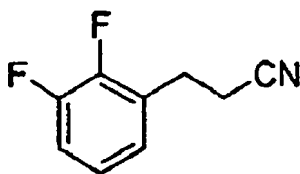
Una solución de ácido 2,3-difluorocinámico (9,14 g) en etanol (250 ml) con catalizador de paladio sobre carbono al 10% se hidrogenó durante 5 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro (9,05 g, cuant.)  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.70 (2H, t), 3.02 (2H, t) y 7.01 (3H, m).

5

### Compuesto Intermedio A2

#### 3-(2,3-Difluorofenil)propanonitrilo

10



15

A una solución de ácido 3-(2,3-difluorofenil)propiónico (A1) (6,83 g, 36 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) que contenía unas gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo (6,4 ml, 73 mmol) a 0°C en atmósfera de argón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en sulfolano (30 ml) y se añadió a sulfamida (4,23 g, 44 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 h. La solución marrón se enfrió, se vertió en una solución de hidróxido sódico 2 M (300 ml) y se sometió a extracción con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite marrón (6,04 g, 98%).  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (2H, t), 3.04 (2H, t), 7.01-7.15 (3H, m).

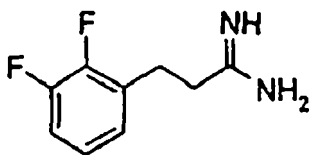
20

25

### Compuesto Intermedio A3

#### Hidrocloreto de 3-(2,3-difluorofenil)propionamida

30



35

Una solución de 3-(2,3-difluorofenil)propanonitrilo (Int. A2) (6,04 g) en cloruro de hidrógeno etanólico saturado (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se concentró hasta obtenerse un sólido marrón. El residuo se trituró con éter, se disolvió en etanol (50 ml) y la solución se saturó con gas amoníaco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (7,02 g, 88%).  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 2.72 (2H, t), 3.06 (2H, t), 7.16-7.36 (3H, m), 8.77 (2H, s), 9.16 (2H, s).

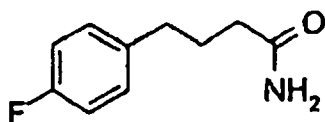
40

45

### Compuesto Intermedio A4

#### 4-(4-Fluorofenil)butiramida

50



55

A una solución de ácido 4-(4-fluorofenil)butírico (6,7 g) en cloroformo (15 ml) a 0°C se añadieron 0,1 ml de DMF y seguidamente se añadió cloruro de oxalilo (3,35 ml) durante 20 min. La solución se agitó durante 2 h y a continuación se concentró. El cloruro de ácido bruto se disolvió en cloroformo (150 ml) y se enfrió a 0°C, sobre el que se añadió una solución de amoníaco concentrado (6 ml) durante 15 min y la solución resultante se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El producto bruto se cromatografió en sílice usando un gradiente de elución partiendo de éter hasta acetona/éter en proporción 2:1 para proporcionar el compuesto del título (2,86 g, 43%).  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.96 (2H, app q), 2.21 (2H, t), 2.65 (2H, t), 5.41 (2H, br s), 6.96 (2H, m), 7.14 (2H, m). MS (APCI+) M+1=182, C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FNO requiere 181.

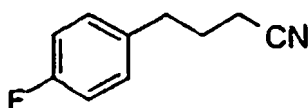
60

65

## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio A5

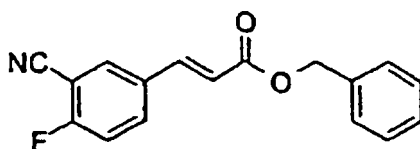
#### 4-(4-Fluorofenil)butironitrilo



Se disolvió 4-(4-fluorofenil)butiramida (Int. A4) (2,63 g) en anhídrido trifluoroacético (10 ml) y se agitó durante 2 h. La solución se concentró y a continuación se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de hidróxido sódico 2 N. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron para proporcionar el producto (2,3 g, 100%) que contenía aproximadamente un 5% de la amida de partida como impureza.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.96 (2H, app q), 2.31 (2H, t), 2.75 (2H, t), 6.98 (2H, m), 7.14 (2H, m). MS (APCI+)  $M+1=164$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FN}$  requiere 163.

### Compuesto Intermedio A6

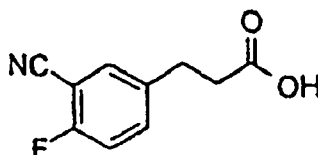
#### (E)-3-(3-Ciano-4-fluorofenil)acrilato de bencilo



A una solución de 3-ciano-4-fluorobenzaldehído (2,00 g, 13,4 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trifetilfosfoanilidenacetato de bencilo (5,51 g, 13,4 mmol) poco a poco durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se concentró y los residuos se cromatografiaron en sílice con un gradiente de elución usando hexano/diclorometano en proporción 1:1 a diclorometano para proporcionar el producto en forma de sólido blanco (3,27 g, 87%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.26 (2H, s), 6.08 (1H, d), 7.2-7.5 (6H, m), 7.6 (1H, d), 7.75 (2H, d).

### Compuesto Intermedio A7

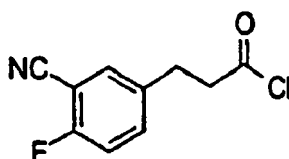
#### Ácido 3-(3-ciano-4-fluorofenil)propiónico



Se disolvió (E)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)acrilato de bencilo (Int. A6) (1,72 g, 6,1 mmol) en diclorometano/etanol en proporción 1:1 (50 ml) y se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,5 g). La mezcla se hidrogenó durante 2 h a presión atmosférica, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,2 g, 100%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.69 (2H, t), 2.97 (2H, t), 7.11 (1H, m), 7.43 (3H, m).

### Compuesto Intermedio A8

#### Cloruro de 3-(3-ciano-4-fluorofenil)propionilo

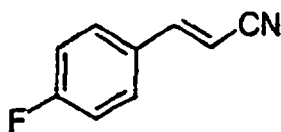


Se disolvió ácido 3-(3-ciano-4-fluorofenil)propiónico (Int. A7) en diclorometano (30 ml) que contenía 0,1 ml de DMF y se añadió cloruro de oxalilo (0,79 g, 6,2 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y a continuación se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite (1,3 g, 100%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.02 (2H, t), 3.21 (2H, t), 7.13 (1H, t), 7.45 (2H, m).

## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio A9

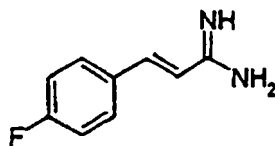
#### *E*-3-(4-Fluorofenil)acrilonitrilo



Una suspensión de ácido 3-(4-fluorofenil)acrílico (2,5 g, 15 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se trató con DMF (2 gotas), cloruro de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se sometió a destilación azeotrópica con diclorometano (25 ml x 2) y se evaporó a sequedad proporcionando un aceite amarillo. El cloruro de ácido se mezcló con sulfolano (15 ml) y se trató con sulfamida (1,73 g, 0,018 moles) (A. Hulkenberg y J.J. Troost, Tetrahedron Letters Vol.23, No. 14, 1505-1508, 1982) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en NaOH 1 N (100 ml) y se sometió a extracción con dietiléter:hexano en proporción 1:1 (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía de desarrollo rápido en columna eluyendo con hexano:acetato de etilo en proporción 2:1 proporcionó el *E*-3-(4-fluorofenil)acrilonitrilo en forma de sólido de color crema (2,12 g, 96%); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5.77, 5.83 (1H, d), 7.16 (2H, m), 7.26, 7.40 (1H, d), 7.45 (2H, m). MS (APCI+) M+1=148, C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FN requiere 147.

### Compuesto Intermedio A10

#### Hidrocloruro de *E*-3-(4-fluorofenil)acrilamidina

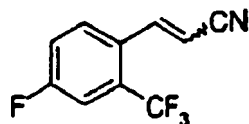


Se enfrió *E*-3-(4-fluorofenil)acrilonitrilo (Int. A9) (1,0 g, 6,8 mmol) en etanol seco (35 ml) en un baño de hielo y se burbujó HCl (gas) en la solución durante 10 minutos. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 133 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se resuspendió en dietiléter (20 ml) y el sólido amarillo se recogió por filtración y se secó para proporcionar hidrocloreto del éster etílico del ácido *E*-3-(4-fluorofenil)acrilimidico (0,86 g, 55%); <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 1.45 (3H, t.), 4.52 (2H, q), 6.94, 7.00 (1H, d), 7.36 (2H, m), 7.81 (2H, m), 7.92, 7.99 (1H, d), 11.5 (1H, bs); MS (APCI+) M+1=194, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO requiere 193.

Se trató una solución de hidrocloreto del éster etílico del ácido *E*-3-(4-fluorofenil)acrilimidico (0,86 g, 0,00374 moles) en metanol seco (20 ml) con una solución de amoníaco (0,064 g, 3,8 mmol) en metanol seco (0,51 ml) y la solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se mezcló con dietiléter y se evaporó para proporcionar hidrocloreto de *E*-3-(4-fluorofenil)acrilamidina en forma de sólido (0,75 g, 100%); <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 6.72, 6.79 (1H, d) 7.35 (2H, m), 7.67 (2H, m), 7.87, 7.94 (1H, d), 8.8, 9.15 (2xbs). MS (APCI+) M+1=165, C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub> requiere 164.

### Compuesto Intermedio A14

#### *E/Z*-3-(2-(trifluorometil)-4-fluorofenil)acrilonitrilo



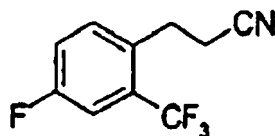
A una suspensión de NaH (2,1 g) en THF (50 ml) y DMF (50 ml) a 0°C se añadió cianometilfosfonato de dietilo (9 ml), se calentó hasta la temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de 2-(trifluorometil)-4-fluorobenzaldehído (10 g) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentarse hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se sometió a extracción con dietiléter. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron, y se evaporaron para proporcionar un aceite. Este aceite se cromatografió (sílice, diclorometano/hexano) para proporcionar el compuesto del título (mezcla *E/Z* en proporción 1:1) en forma de semi-sólido (8,5 g). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5.67 (0.5H, dd), 5.86 (0.5H, d), 7.3-7.4 (2.5H, m), 7.4, 7.5 (1H, d), 8.0-8.1 (0.5H, m).

## ES 2 317 949 T3

Compuesto Intermedio A15

*3-(2-(Trifluorometil)-4-fluorofenil)propionitrilo*

5



10

15 Se trató (*E/Z*)-3-(2-(trifluorometil)-4-fluorofenil)acrilonitrilo (Int. A14) (7,5 g) en metanol (300 ml) con Pd/C (100 mg) y se hidrogenó durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite (6 g). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64 (2H, t), 3.12 (2H, t), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m).

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio A1:

20

Nº	Precursor	Nombre	
25	A20	Ácido 3-(2,4-difluorofenil)acrílico	Ácido 3-(2,4-difluorofenil)propiónico
	A21	Ácido 3-(2,5-difluorofenil)acrílico	Ácido 3-(2,5-difluorofenil)propiónico
30	A22	Ácido 3-(2,6-difluorofenil)acrílico	Ácido 3-(2,6-difluorofenil)propiónico
	A23	Ácido 3-(3,5-difluorofenil)acrílico	Ácido 3-(3,5-difluorofenil)propiónico
35	A24	Ácido 3-(2-fluorofenil)acrílico	Ácido 3-(2-fluorofenil)propiónico
	A25	Ácido 3-(3-fluorofenil)acrílico	Ácido 3-(3-fluorofenil)propiónico
40	A26	Ácido 3-(2,3,4-trifluorofenil)acrílico	Ácido 3-(2,3,4-trifluorofenil)propiónico
	A27	Ácido 3-(2,3,5-trifluorofenil)acrílico	Ácido 3-(2,3,5-trifluorofenil)propiónico
45	A28	Ácido 3-(2,4,5-trifluorofenil)acrílico	Ácido 3-(2,4,5-trifluorofenil)propiónico
	A29	Ácido 3-(3,4,5-trifluorofenil)acrílico	Ácido 3-(3,4,5-trifluorofenil)propiónico
50	A30	Ácido 3-(3-cianofenil)acrílico	Ácido 3-(3-cianofenil)propiónico

55

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio A6:

60

Nº	Precursor	Nombre	
	A31	2,3,6-Trifluorobenzaldehído	( <i>E</i> )-3-(2,3,6-Trifluorofenil)acrilato de bencilo
65	A32	2,4,6-Trifluorobenzaldehído	( <i>E</i> )-3-(2,4,6-Trifluorofenil)acrilato de bencilo

## ES 2 317 949 T3

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio A7:

Nº	Precursor	Nombre
A33	(E)-3-(2,3,6-Trifluorofenil)acrilato de bencilo (A31)	Ácido 3-(2,3,6-trifluorofenil)propiónico
A34	(E)-3-(2,4,6-Trifluorofenil)acrilato de bencilo (A32)	Ácido 3-(2,4,6-trifluorofenil)propiónico

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio A14:

Nº	Precursor	Nombre
A36	3-(trifluorometil)-4-fluorobenzaldehído	(E/Z)-3-(3-(trifluorometil)-4-fluorofenil)acrilonitrilo
A37	3-cloro-4-fluorobenzaldehído	(E/Z)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)acrilonitrilo

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio A15:

Nº	Precursor	Nombre
A38	(E/Z)-3-(3-(trifluorometil)-4-fluorofenil)acrilonitrilo (A36)	3-(3-(trifluorometil)-4-fluorofenil)propanonitrilo
A39	(E/Z)-3-(3-cloro-4-fluorofenil)acrilonitrilo (A37)	3-(3-cloro-4-fluorofenil)propanonitrilo

## ES 2 317 949 T3

Los siguientes compuestos intermedios de tipo cloruro de ácido se prepararon a partir de los ácidos correspondientes por el método del Compuesto Intermedio A8:

N°	Precursor	Nombre
5	A51 A20	Cloruro de 3-(2,4-difluorofenil)propionilo
10	A52 A22	Cloruro de 3-(2,6-difluorofenil)propionilo
	A53 A23	Cloruro de 3-(3,5-difluorofenil)propionilo
15	A54 A1	Cloruro de 3-(2,3-difluorofenil)propionilo
	A55 Ácido 3-(3,4-difluorofenil)propiónico	Cloruro de 3-(3,4-difluorofenil)propionilo
20	A56 A24	Cloruro de 3-(2-fluorofenil)propionilo
	A57 A25	Cloruro de 3-(3-fluorofenil)propionilo
25	A59 A26	Cloruro de 3-(2,3,4-trifluorofenil)propionilo
	A60 A27	Cloruro de 3-(2,3,5-trifluorofenil)propionilo
30	A61 A28	Cloruro de 3-(2,4,5-trifluorofenil)propionilo
	A62 A29	Cloruro de 3-(3,4,5-trifluorofenil)propionilo
35	A63 A30	Cloruro de 3-(3-cianofenil)propionilo
	A64 A33	Cloruro de 3-(2,3,6-trifluorofenil)propionilo
40	A65 A34	Cloruro de 3-(2,4,6-trifluorofenil)propionilo
45	A66 Ácido 3-metil-3-fenilbutírico	Cloruro de 3-metil-3-fenilbutirilo
50	A67 Ácido 2-metil-3-fenilpropiónico	Cloruro de 2-metil-3-fenilpropionilo

Los siguientes compuestos intermedios de tipo nitrilo se prepararon a partir de los ácidos correspondientes por el método del Compuesto Intermedio A2:

N°	Precursor	Nombre
55	A71 Ácido 3-fenilbutírico	3-Fenilbutironitrilo
60	A72 A20	3-(2,4-Difluorofenil)propanonitrilo
	A73 A21	3-(2,5-Difluorofenil)propanonitrilo
65	A74 Ácido 3-(3,4-difluorofenil)propiónico	3-(3,4-Difluorofenil)propanonitrilo

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursor	Nombre
A75	A24	3-(2-Fluorofenil)propanonitrilo
A76	A25	3-(3-Fluorofenil)propanonitrilo
A77	Ácido 3-(3-clorofenil)propiónico	3-(3-Clorofenil)propanonitrilo
A78	Ácido 3-(4-clorofenil)propiónico	3-(4-Clorofenil)propanonitrilo
A79	Ácido 3-(4-metilfenil)propiónico	3-(4-Metilfenil)propanonitrilo
A80	Ácido 3-(4-(trifluorometil)fenil)propiónico	3-(4-(Trifluorometil)fenil)propanonitrilo
A81	Ácido 3-(4-metoxifenil)propiónico	3-(4-Metoxifenil)propanonitrilo
A82	Ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propiónico	3-(4-(Trifluorometoxi)fenil)propanonitrilo
A85	A26	3-(2,3,4-Difluorofenil)propanonitrilo

El siguiente compuesto intermedio se preparó por el método del Compuesto Intermedio A4:

Nº	Precursor	Nombre
A83	Ácido 3-(4-fluorofenil)propiónico	3-(4-Fluorofenil)propionamida

El siguiente compuesto intermedio se preparó por el método del Compuesto Intermedio A5:

Nº	Precursor	Nombre
A84	3-(4-Fluorofenil)propionamida (A83)	3-(4-Fluorofenil)propanonitrilo

Los siguientes compuestos intermedios de tipo amidina se prepararon a partir de los nitrilos correspondientes por el método del Compuesto Intermedio A3:

Nº	Precursor	Nombre
A91	A15	Hidrocloruro de 3-(2-(trifluorometil)-4-fluorofenil)propionamidina
A93	A38	Hidrocloruro de 3-(3-(trifluorometil)-4-fluorofenil)propionamidina

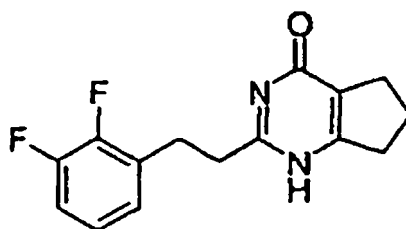
## ES 2 317 949 T3

Nº	Precursor	Nombre
A94	A39	Hidrocloruro de 3-(3-cloro-4-fluorofenil)propionamida
A95	A71	Hidrocloruro de 3-fenilbutiramida
A97	A72	Hidrocloruro de 3-(2,4-difluorofenil)propionamida
A98	A73	Hidrocloruro de 3-(2,5-difluorofenil)propionamida
A99	A74	Hidrocloruro de 3-(3,4-difluorofenil)propionamida
A100	A75	Hidrocloruro de 3-(2-fluorofenil)propionamida
A101	A76	Hidrocloruro de 3-(3-fluorofenil)propionamida
A102	A77	Hidrocloruro de 3-(3-clorofenil)propionamida
A103	A78	Hidrocloruro de 3-(4-clorofenil)propionamida
A104	A79	Hidrocloruro de 3-(4-metilfenil)propionamida
A105	A80	Hidrocloruro de 3-(4-(trifluorometil)fenil)propionamida
A106	A81	Hidrocloruro de 3-(4-metoxifenil)propionamida
A107	A82	Hidrocloruro de 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propionamida
A108	A84	Hidrocloruro de 3-(4-fluorofenil)propionamida
A110	3-Fenilpropanonitrilo	Hidrocloruro de 3-fenilpropionamida
A111	3-(2-Clorofenil)propanonitrilo	Hidrocloruro de 3-(2-clorofenil)propionamida
A112	A5	Hidrocloruro de 4-(4-fluorofenil)butiramida
A113	A85	Hidrocloruro de 3-(2,3,4-trifluorofenil)propionamida

## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio B1

#### 2-[2-(2,3-Difluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona



A una solución de hidrocloreuro de 3-(2,3-difluorofenil)propionamida (Int. A3) (3,90 g, 17,7 mmol) en etanol (80 ml) se añadió etóxido de sodio (1,44 g, 21,2 mmol) en porciones y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió el éster etílico del ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico (3,09 ml, 21,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La evaporación de la mezcla de reacción y seguidamente una cromatografía (sílice, diclorometano-acetona) proporcionó el compuesto del título (2,76 g, 56%) en forma de sólido de color crema. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.94 (2H, m), 2.59 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.82 (2H, t), 3.05 (2H, t), 7.07-7.29 (3H, m), 12.20 (1H, s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 277; C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O requiere 276.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio B1:

Nº	Precursores	Nombre
B2	A91	2-[2-(2-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
B3	A93	2-[2-(3-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
B4	A94	2-[2-(3-Cloro-4-fluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
B5	A95	2-[2-Fenilprop-1-il]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
B6	A97	2-[2-(2,4-Difluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
B7	A98	2-[2-(2,5-Difluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
B8	A99	2-[2-(3,4-Difluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
B9	A100	2-[2-(2-Fluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona

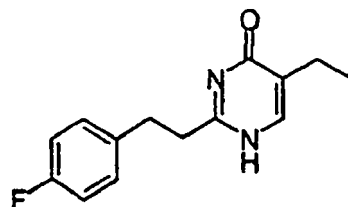
ES 2 317 949 T3

Nº	Precusores	Nombre
5	B10 A101	2-[2-(3-Fluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
	B11 A102	2-[2-(3-Clorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
10	B12 A103	2-[2-(4-Clorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
	B13 A104	2-[2-(4-Metilfenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
15	B14 A105	2-[2-(4-(Trifluorometil)fenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
	B15 A106	2-[2-(4-Metoxifenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
20	B16 A107	2-[2-(4-(Trifluorometoxi)fenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
	B17 A108	2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
	B18 A110	2-[2-Feniletíl]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
30	B19 A111	2-[2-(2-Clorofenil)etil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
	B20 A112	2-[3-(4-Fluorofenil)propil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona
35		ona
40	B21 A10	(E)-2-[2-(4-Fluorofenil)vinil]-1,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-4-ona

45 Compuesto Intermedio B40

*5-Etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirimidin-4-ona*

50



55

60 Se trató sodio (0,23 g) en etanol seco (10 ml) con hidrocloreuro de 3-(4-fluorofenil)propionamidina (Int. A108) (1,02 g). Se añadió 2-formilbutirato de etilo (0,72 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y a continuación se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 h más. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se trató con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 40°C durante una noche, para proporcionar el compuesto del título, (982 mg, 80%) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (3H, t), 2.52 (2H, q), 2.94 (2H, m), 3.09 (2H, m), 6.96 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.84 (1H, s) y 13.06 (1H, br. s). (APCI+) (M+1) encontrado = 247, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O requiere 246.

65

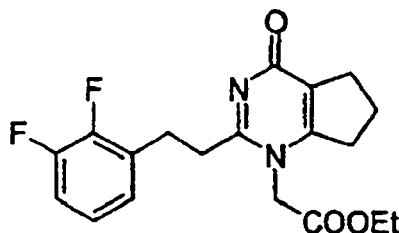
## ES 2 317 949 T3

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio B40:

Nº	Precusores	Nombre
B41	A110 2-Formilpropionato de metilo	2-(2-feniletil)-5-metil-1H-pirimidin-4-ona
B42	A112 2-Formilbutirato de etilo	5-etil-2-[3-(4-fluorofenil)propil]-1H-pirimidin-4-ona
B43	A108 4,4,4-Trifluoro-2-formilbutirato de etilo	2-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirimidin-4-ona
B44	A108 2-Acetilpropionato de etilo	5,6-dimetil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirimidin-4-ona

### Compuesto Intermedio B50

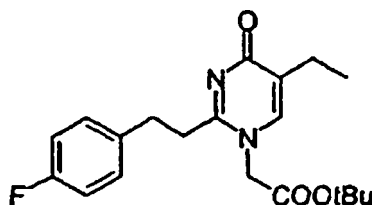
*Éster etílico del ácido 2-(2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético*



Se agitó una mezcla de Compuesto Intermedio B1 (2,76 g, 10,0 mmol), yodoacetato de etilo (3,55 ml, 30,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,22 ml, 30,0 mmol) en diclorometano (40 ml) a 30°C durante 3 días. Se añadió más yodoacetato de etilo (3,55 ml, 30,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,22 ml, 30,0 mmol), la mezcla de agitó durante 10 días y a continuación se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo/acetona) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido marrón (0,67 g, 19%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 1.96 (2H, m), 2.59 (2H, t), 2.83-3.01 (4H, m), 3.04 (2H, t), 4.20 (2H, q), 4.92 (2H, s), 7.10-7.30 (3H, m); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 363; C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 362.

### Compuesto Intermedio B51

*2-(5-Etil-2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirimidin-1-il)acetato de t-butilo*



Se trató 5-etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirimidin-4-ona (B40) (955 mg) en diclorometano (20 ml) con yodoacetato de t-butilo (2,82 g) y diisopropiletilamina (2,03 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se concentró para proporcionar un semi-sólido que se trituró con éter:diclorometano, 5:1, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco, (1,101 g, 79%), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (3H, t), 1.47 (9H, s), 2.47 (2H, q), 2.74 (2H, t), 3.14 (2H, t), 4.27 (2H, s), 6.90 (1H, s), 6.98 (2H, m) y 7.17 (2H, m). (APCI+) (M+1) encontrado = 361, C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 360.

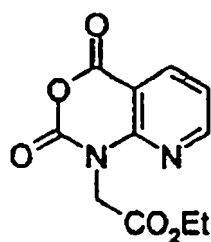
## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio B52

*(2,4-Dioxo-4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo*

5

10



15

20

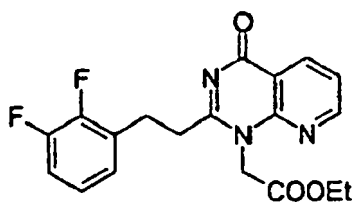
Una mezcla en proporción 2:1 de anhídrido 3- y 6-azaisaicoico (3,55 g, 21,6 mmol) (Synthesis 1982, 11,972) se añadió poco a poco a una suspensión de hidruro sódico (0,95 g, 60% en aceite, 23,8 mmol) en DMF (40 ml). Después de agitar durante 1 h, se añadió bromoacetato de etilo (2,64 ml, 23,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió hielo/agua al residuo y se agitó durante 1 h. El sólido rosa resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 40°C. El producto era una mezcla en proporción 4:1 de los isómeros [2,3-*d*] y [3,2-*d*]. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.21 (3H, t), 4.18 (2H, q), 4.92 (2H, s), 7.45 (1H, dd), 8.47 (1H, dd), 8.77 (1H, dd); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 251; C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requiere 250.

### Compuesto Intermedio B53

25

*2-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il)acetato de etilo*

30



35

40

Se añadió el Compuesto Intermedio B52 (como una mezcla en proporción 4:1 de los isómeros [2,3-*d*] y [3,2-*d*]) (1,0 g, 3,99 mmol) e hidrocloreto de 3-(2,3-difluorofenil)propionamidina (Int. A3) (1,0 g, 4,53 mmol) a piridina (25 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a reparto entre diclorometano y agua y a continuación se filtró a través de un tapón de celite. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, EtOAc) proporcionó el compuesto del título (0,885 g, 59%) en forma de goma naranja. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (3H, t), 3.05 (2H, t), 3.31 (2H, t), 4.26 (2H, q), 5.22 (2H, s), 7.01-7.09 (3H, m), 7.45 (1H, dd), 8.64 (1H, dd), 8.70 (1H, dd); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 374; C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requiere 373.

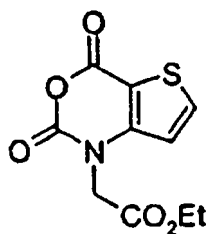
45

### Compuesto Intermedio B55

*2-(2,4-Dioxo-4H-tieno[3,2-d][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo*

50

55



60

65

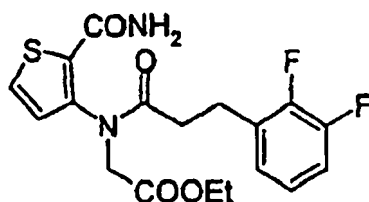
Se enfrió hidruro de sodio (851 mg, dispersión al 60% en aceite) en N,N-dimetilformamida (DMF) seca (15 ml) en atmósfera de argón en un baño de hielo. Se añadió una solución de 1H-tieno[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona (3 g) en DMF (10 ml) durante aproximadamente 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y a continuación se volvió a enfriar en un baño de hielo. Se añadió yodoacetato de etilo (4,55 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. La solución se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua (aproximadamente 200 ml). Después de 10 min el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua y hexano y se secó a 40°C a vacío durante una noche. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco (3,62 g, 80%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (3H, t), 4.28 (2H, q), 4.71 (2H, s), 6.77 (1H, d), 7.87 (1H, d). (APCI+) (M+1) encontrado = 256, C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>S requiere 255.

## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio B56

2-((2-Carbamoiltiofen-3-il)-(3-(2,3-difluorofenil)propanoil)amino)acetato de etilo

5



10

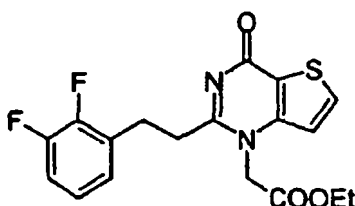
15 Se enfrió 2-(2,4-dioxo-4H-tieno[3,2-d][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo (B55) (1 g) en (THF) (20 ml) en un baño de hielo y se trató con amoníaco acuoso 0,880 (20 ml) durante 30 min y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. El THF se eliminó a vacío y la solución acuosa se trató con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico 5 M. La solución acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta obtenerse un sólido. La amida en bruto en forma de suspensión en diclorometano (10 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,82 ml) y seguidamente con una solución de cloruro de 3-(2,3-difluorofenil)propionilo (Int. A54) en diclorometano (20 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, se eliminó el diclorometano y se reemplazó con acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera y a continuación se secó y se concentró. Tras la purificación en una columna de cromatografía de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano al 50%, se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido incoloro (518 mg, 33%); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (3H, t), 2.46 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.95 (2H, t), 3.90 (1H, d), 4.24 (2H, m), 4.77 (1H, d), 5.69 (1H, br. s), 6.74 (1H, d), 6.86 (1H, m), 6.96 (2H, m), 7.52 (1H, d) y 8.60 (1H, br. s). (APCI+) (M+1) encontrado = 397, C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requiere 396.

25

### Compuesto Intermedio B57

30 2-(2-(2-(2,3-Difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il)acetato de etilo

35



40

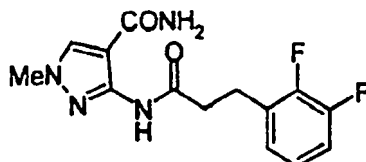
45 Se enfrió 2-((2-carbamoiltiofen-3-il)-(3-(2,3-difluorofenil)propanoil)amino)acetato de etilo (Int. B56) (500 mg) en DMF seca (3 ml) en un baño de hielo y se trató poco a poco con hidruro sódico (50 mg, dispersión al 60% en aceite). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para proporcionar una solución homogénea naranja. Se añadió cloruro de hidrógeno 1 M en éter en exceso proporcionando una solución amarillo pálido y un precipitado. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 120°C durante 30 min. La solución se concentró y se disolvió de nuevo en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró a vacío para proporcionar un sólido. La trituración con éter proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (375 mg, 78%); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (3H, t), 3.01 (2H, t), 3.30 (2H, t), 4.29 (2H, q), 4.84 (2H, s), 6.96 (1H, d), 7.03, (3H, m) y 7.77 (1H, d). (APCI+) (M+1) encontrado = 379, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S requiere 378.

50

### Compuesto Intermedio B58

Amida del ácido 3-(3-(2,3-difluorofenil)propanoilamino)-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxílico

55



60

65 A una solución de ácido 3-(2,3-difluorofenil)propiónico (Int. A1) (6,83 g, 36,69 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) que contenía unas gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo (6,4 ml, 73,38 mmol) a 0°C en atmósfera de argón. La solución se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió a una suspensión de la amida del ácido 3-amino-1-metil-1H-4-carboxílico (4,4 g, 23,66 mmol) (Patente a Ciba Ltd., GB 884851) en diclorometano (30 ml) y piridina (30 ml) a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, el disolvente se evaporó a vacío

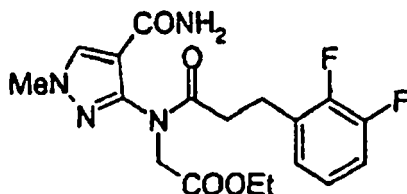
## ES 2 317 949 T3

y el residuo sólido se lavó con bicarbonato sódico acuoso, agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (4,0 g, 55%) en forma de sólido de color crema. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 2.56-3.00 (4H, m), 3.76 (3H, s), 7.08-7.28 (5H, m), 8.06 (1H, s), 9.92 (1H, s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 309; C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 308.

### 5 Compuesto Intermedio B59

*Éster etílico del ácido 2-((4-carbamoyl-1-metil-1H-pirazol-3-il)-(3-(2,3-difluorofenil)propanoil)amino)acético*

10



15

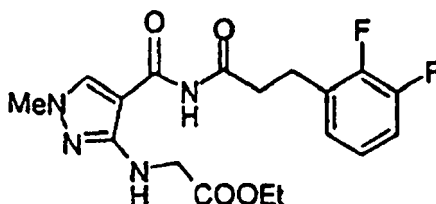
A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 260 mg, 6,5 mmol) en DMF anhidra (5 ml) en atmósfera de argón a 0°C se añadió una solución de la amida del ácido 3-[3-(2,3-difluorofenil)propanoilamino]-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxílico (Int. B58) (2,0 g, 6,49 mmol) en DMF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió yodoacetato de etilo (0,15 ml, 1,27 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (sílice fina, diclorometano-metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color crema (1,4 g, 55%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.18 (3H, t), 2.41 (2H, t), 2.87 (2H, t), 3.82 (3H, s), 4.10 (2H, q), 4.26 (2H, s), 6.99-7.24 (4H, m), 7.55 (1H, s), 8.16 (1H, s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 395; C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> requiere 394.

25

### Compuesto Intermedio B60

30 *Éster etílico del ácido 2-(4-(3-(2,3-difluorofenil)propanoilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)acético*

35



40

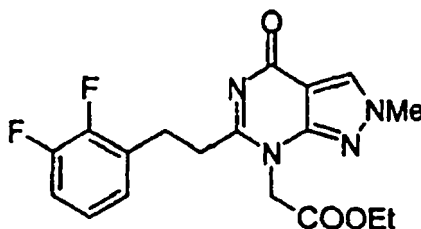
A una solución del éster etílico del ácido 2-((4-carbamoyl-1-metil-1H-pirazol-3-il)-(3-(2,3-difluorofenil)propanoil) amino)acético (Int. B59) (1,3 g, 3,3 mmol) en DMF anhidra (12 ml) en atmósfera de argón se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 132 mg, 3,3 mmol) de una sola vez. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se sometió a extracción con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color crema (1,2 g, 92%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.18 (3H, t), 2.95 (2H, t), 3.08 (2H, t), 3.63 (3H, s), 3.95 (2H, d), 4.10 (2H, q), 6.33 (1H, t), 7.03-7.27 (3H, m), 8.23 (1H, s), 10.45 (1H, s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 395; C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> requiere 394.

45

### 50 Compuesto Intermedio B61

*Éster etílico del ácido 2-(6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-7-il)acético*

55



60

65 Se calentó a reflujo una suspensión de ácido p-toluenosulfónico monohidrato (200 mg) y el éster etílico del ácido 2-(4-(3-(2,3-difluorofenil)propanoilcarbamoyl)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)acético (Int. B60) (1,2 g, 3,04 mmol) en tolueno (100 ml) durante 3 h. La mezcla se enfrió y se añadió diclorometano (200 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por

## ES 2 317 949 T3

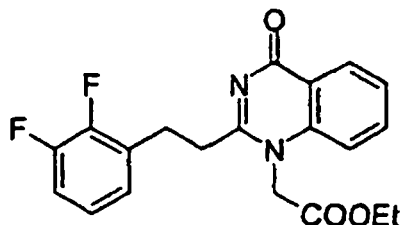
cromatografía de desarrollo rápido (sílice, metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color crema (650 mg, 57%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.20 (3H, t), 2.94-3.09 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.18 (2H, q), 5.05 (2H, s), 7.11-7.29 (3H, m), 8.39 (1H, s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 377; C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requiere 376.

5

### Compuesto Intermedio B65

2-(2-[2-(2,3-Difluorofenil)etil]-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acetato de etilo

10



15

20

25

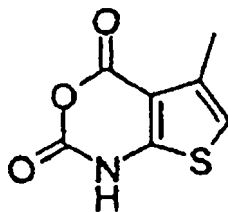
30

A una solución de ácido 3-(2,3-difluorofenil)propiónico (Int. A1) (5 g, 26,9 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) que contenía unas gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo (4,7 ml, 53,8 mmol) a 0°C en atmósfera de argón. La solución se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo que contenía el cloruro de ácido (Int. A54) se disolvió en tolueno (50 ml) y se añadió a una suspensión del éster etílico del ácido (2-carbamoilfenilamino)acético (5,0 g, 22,5 mmol) en tolueno (50 ml) que contenía piridina (1 ml) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (100 mg). Después de 16 h a 90°C se evaporó el disolvente y el residuo sólido se lavó con agua, amoníaco acuoso y éter para proporcionar el compuesto del título (6,9 g, 82%) en forma de sólido de color crema. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.24 (3H, t), 3.13 (2H, t), 3.34 (2H, m), 4.24 (2H, q), 5.48 (2H, s), 7.19 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.60-7.72 (2H, m), 7.94 (1H, t), 8.19 (1H, d); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 373; C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 372.

### Compuesto Intermedio B66

35 5-Metil-1H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona

40



45

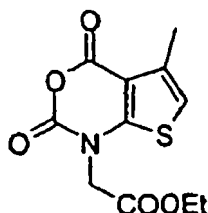
50

Se calentó a reflujo una mezcla de 2-amino-4-metiltieno-3-carboxilato de etilo (5 g, 0,03 mol) en metanol (25 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (20,24 ml, 0,04 mol) durante 4 h. Después de enfriar los disolventes se evaporaron, el residuo se disolvió en agua (30 ml) y se añadió una solución al 20% de fosgeno en tolueno (24 ml, 0,05 mol) gota a gota enfriando en hielo. Después de 30 min más el sólido que había precipitado se filtró, se lavó con agua y a continuación con éter, y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,93 g, 59%). <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.31 (3H, s), 6.78 (1H, s), 12.50 (1H, br. s).

### 55 Compuesto Intermedio B67

Éster etílico del ácido 2-(5-metil-2,4-dioxo-4H-tieno[2,3-d][1,3]oxazin-1-il)acético

60



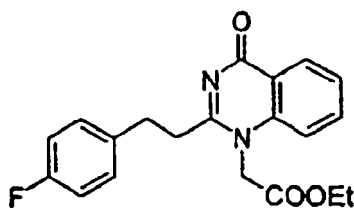
65

## ES 2 317 949 T3

A una suspensión en agitación de hidruro sódico (0,7 g, 17,6 mmol, dispersión al 60% en aceite) en DMF seca (30 ml) se añadió 5-metil-1*H*-tieno[2,3-*d*][1,3]oxazin-2,4-diona (Int. B66) (2,93 g, 16 mmol) poco a poco en atmósfera de argón. Después de 1 h, se añadió bromoacetato de etilo (1,95 ml, 17,6 mmol) gota a gota enfriando en hielo. Una vez terminada la adición la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 16 h el disolvente se evaporó y el residuo se trató con agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (4,18 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.22 (3H, t), 2.34 (3H, s), 4.15 (2H, q), 4.75 (2H, s), 6,95 (1H, s).

### Compuesto Intermedio B68

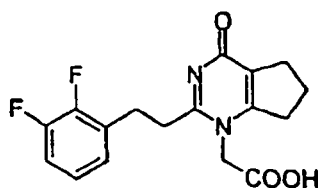
2-(2-[2-(4-Fluorofenil)etil]-4-oxo-4*H*-quinazolin-1-il)acetato de etilo



Se calentó a reflujo una solución de hidrocloreuro de 3-(4-fluorofenil)propionamidina (Int. A 108) (0,42 g, 2,05 mmol) y 2-(2,4-dioxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-1-il)acetato de etilo (0,51 g, 2,05 mmol) en piridina (20 ml) durante 16 h, se dejó enfriar y a continuación se concentró a vacío. Los residuos se cromatografiaron sobre sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el producto en forma de sólido blanco (0,26 g, 36%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t), 3.0 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.24 (2H, q), 5.29 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.29 (1H, dd); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 355; C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 354.

### Compuesto Intermedio C1

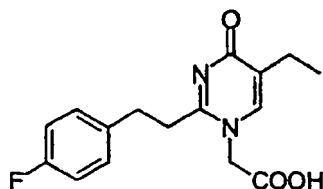
Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético



Se agitó una solución del éster etílico del ácido 2-(2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético (B50) (0,66 g, 1,83 mmol), hidróxido sódico (0,15 g, 3,67 mmol) en metanol (6 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua (2 ml). La acidificación a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M proporcionó un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado (0,50 g, 82%) en forma de sólido de color crema. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.96 (2H, m), 2.63 (2H, t), 2.85-3.03 (6H, m), 4.91 (2H, s), 7.10-7.34 (3H, m); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 335; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 334.

### Compuesto Intermedio C2

Ácido 2-(5-etil-2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-pirimidin-1-il)acético



Se disolvió 2-(5-etil-2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-pirimidin-1-il)acetato de *t*-butilo (Int. B51) (1 g) en ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución se concentró a vacío hasta obtenerse una espuma. La trituration con éter proporcionó el compuesto del título en forma de sólido incoloro, (0,783 g, 93%), <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.24 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.79 (2H, m), 2.93 (2H, m), 4.79 (2H, s), 7.11 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.53 (1H, s) y 13.48 (1H, br. s). (APCI-) (M-1) encontrado = 303, C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 304.

ES 2 317 949 T3

Los siguientes ácidos 4-oxo-4H-pirimidin-1-ilacéticos se prepararon a partir de las 1H-pirimidin-4-onas correspondientes por alquilación con yodoacetato de etilo (como para el Compuesto Intermedio B50) y seguidamente hidrólisis como para el Compuesto Intermedio C1, o por alquilación con yodoacetato de t-butilo (como para el Compuesto Intermedio B51) y seguidamente hidrólisis como para el Compuesto Intermedio C2.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

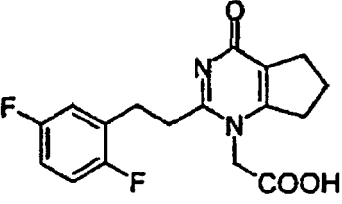
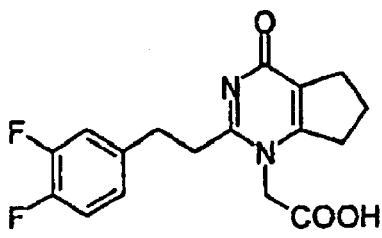
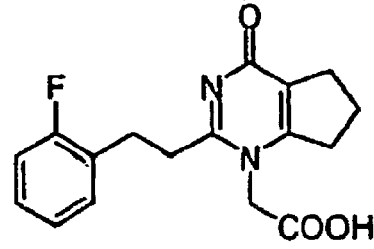
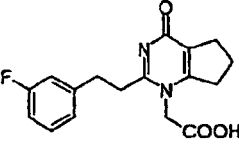
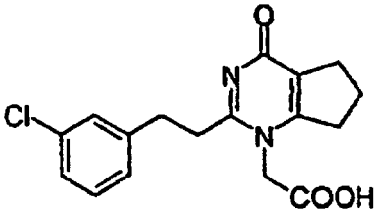
55

60

65

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
C3	B2		Ácido 2-(2-(2-(2-(trifluorometil-4-fluorofenil)etil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
C4	B3		Ácido 2-(2-(2-(3-(trifluorometil-4-fluorofenil)etil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
C5	B4		Ácido 2-(2-(2-(3-(cloro-4-fluorofenil)etil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
C6	B5		Ácido ±-2-(2-(2-(2-(fenilprop-1-il)etil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
C7	B6		Ácido 2-(2-(2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético

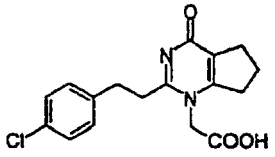
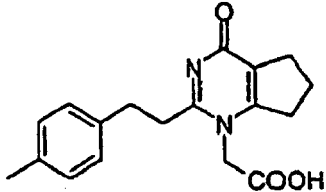
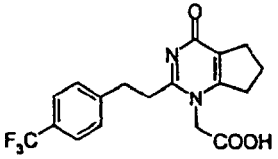
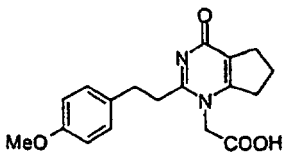
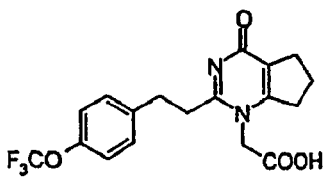
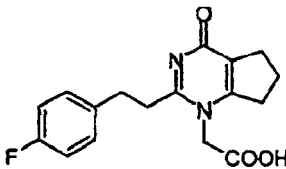
## ES 2 317 949 T3

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
5 10	C8 B7		Ácido 2-(2-(2-(2,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
15 20 25	C9 B8		Ácido 2-(2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
30 35	C10 B9		Ácido 2-(2-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
40 45	C11 B10		Ácido 2-(2-(2-(3-fluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
50 55	C12 B11		Ácido 2-(2-(2-(3-clorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético

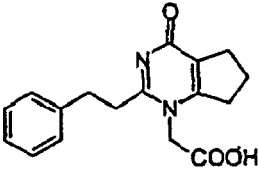
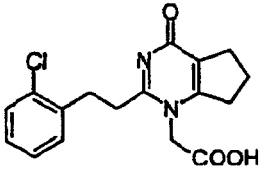
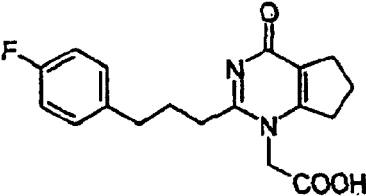
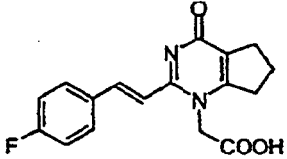
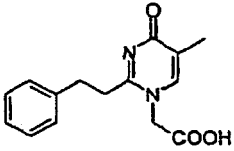
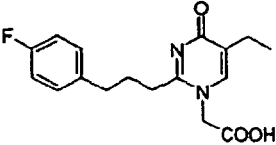
60

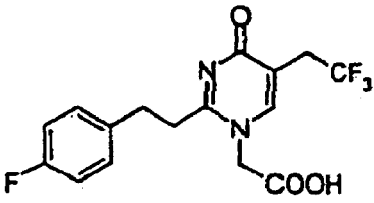
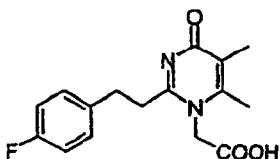
65

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
5 10	C13 B12		Ácido 2-(2-(2-(4-clorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
15 20	C14 B13		Ácido 2-(2-(2-(4-metilfenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
25 30	C15 B14		Ácido 2-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
35 40	C16 B15		Ácido 2-(2-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
45 50	C17 B16		Ácido 2-(2-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
55 60	C18 B17		Ácido 2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético

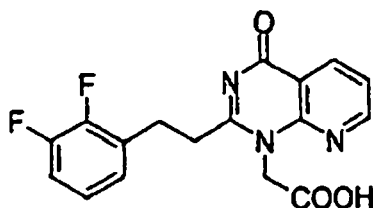
ES 2 317 949 T3

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
5 10	C19 B18		Ácido 2-(2-(2-feniletíl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
15 20	C20 B19		Ácido 2-(2-(2-(2-clorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
25 30	C21 B20		Ácido 2-(2-(3-(4-fluorofenil)propil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
35 40	C22 B21		Ácido (E)-2-(2-(2-(4-fluorofenil)vinil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético
45 50	C30 B41		Ácido 2-(2-(2-feniletíl)-5-metil-4-oxo-4H-pirimidin-1-il)acético
55 60	C31 B42		Ácido 2-(5-etil-2-(3-(4-fluorofenil)propil)-4-oxo-4H-pirimidin-1-il)acético

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
C32	B43		Ácido 2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-4H-pirimidin-1-il)acético
C33	B44		Ácido 2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-5,6-dimetil-4-oxo-4H-pirimidin-1-il)acético

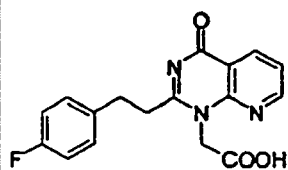
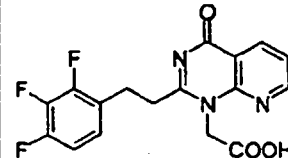
## Compuesto Intermedio C35

Ácido 2-(2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il)acético



Se disolvió el Ejemplo B53 (0,86 g, 2,3 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió agua (3 ml) y NaOH 2 M (1,38 ml, 2,76 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación se añadió agua y EtOAc. El pH se ajustó a 3,0 mediante la adición de HCl 2 M. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y EtOAc, y se secó a vacío para proporcionar 0,464 g de una mezcla en proporción 1,8:1 del compuesto del título y ácido (3-carbamoilpiridin-2-ilamino)acético. Datos de <sup>1</sup>H-NMR para el compuesto del título. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.16 (4H, s), 5.25 (2H, s), 7.13-7.17 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.59 (1H, dd), 8.47 (1H, dd), 8.84 (1H, dd); MS (APCI<sup>-</sup>) (M-H<sub>3</sub>O)<sup>-</sup> encontrado = 326; C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere 345.

Los siguientes Compuestos Intermedios se prepararon a partir del Compuesto Intermedio B52 y las amidinas establecidas por el método del Compuesto Intermedio B53 para proporcionar derivados de ácido acético después de la hidrólisis como para los Compuestos Intermedios C35 ó C1.

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
C36	B52 + A108		Ácido 2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il)acético
C37	B52 + A113		Ácido 2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il)acético

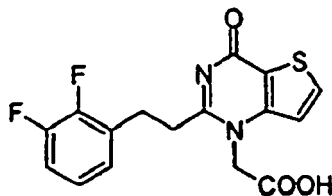
## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio C39

Ácido {2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il}acético

5

10



15

20

Se trató 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il)acetato de etilo (Int. B57) (375 mg) en forma de suspensión en dioxano (2-3 ml) con una solución 0,5 M de hidróxido sódico acuoso (1,98 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h la solución se concentró hasta un volumen pequeño y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 40°C durante una noche. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco (308 mg, 89%); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 3.09 (4H, m), 5.19 (2H, s), 7.05-7.31 (3H, m), 7.49 (1H, d, J5.2 Hz) y 8.14 (1H, d, J5.2 Hz). (APCI+) (M+1) encontrado = 351, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S requiere 350.

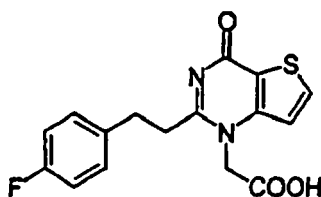
25

### Compuesto Intermedio C40

Ácido 2-(2-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il)acético

30

35



40

El derivado de ácido acético anterior se preparó a partir de los Compuestos Intermedios B55 y A108 por los procedimientos para obtener los Compuestos Intermedios B56, B57 y C39.

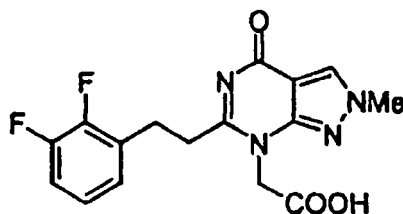
45

### Compuesto Intermedio C41

Ácido (6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-7-il)acético

50

55



60

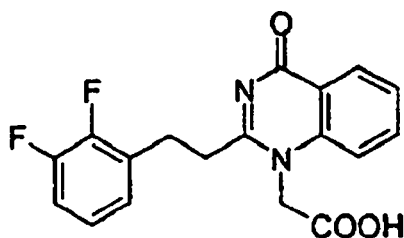
Se agitó una solución del éster etílico del ácido 2-(6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo [3,4-d]pirimidin-7-il)acético (Int. B61) (600 mg, 1,6 mmol) en metanol (15 ml) y solución de hidróxido sódico 2 M (1,0 ml, 2 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua (3 ml). La acidificación a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M proporcionó un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color crema (0,54 g, 97%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 2.83 (2H, t), 3.31 (2H, t), 4.06 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.99-7.36 (3H, m), 8.80 (1H, s).

65

ES 2 317 949 T3

Compuesto Intermedio C43

Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético

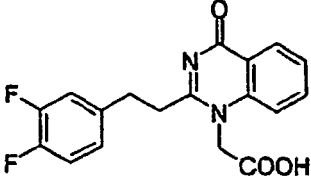
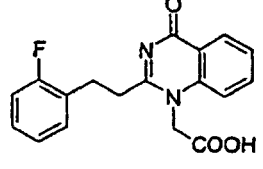
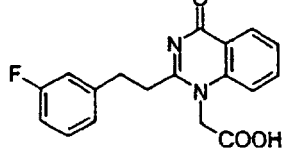
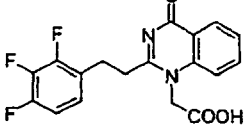
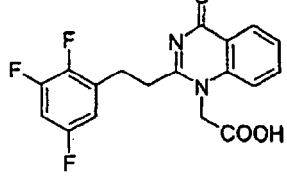
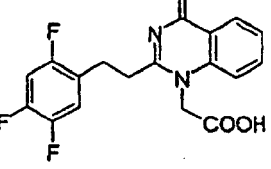


Se agitó una solución del éster etílico del ácido 2-(2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético (B65) (6,8 g, 18,3 mmol) en metanol (30 ml) y solución de hidróxido sódico 2 M (18,0 ml, 36 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La acidificación a pH 1 con ácido clorhídrico 2 M proporcionó un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado (5,9 g, 94%) en forma de sólido blanco. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 3.11-3.30 (4H, m), 5.31 (2H, s), 7.16-7.33 (3H, m), 7.61 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.89 (1H, t), 8.18 (1H, d); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 345; C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requiere 344.

Los siguientes ácidos 4-oxo-4H-quinazolin-1-ilacéticos (C44-C68) se prepararon a partir de cloruros de ácido y el éster etílico del ácido (2-carbamoilfenilamino)acético (o derivados sustituidos simples preparados por el método general de Monatsh. Chem. 1986, 117(4), 499-509) en un procedimiento en dos pasos mediante los métodos usados para los Compuestos Intermedios B65 y C43.

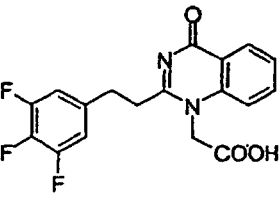
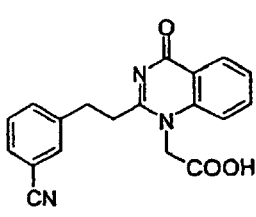
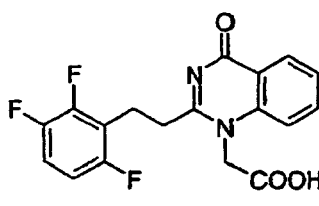
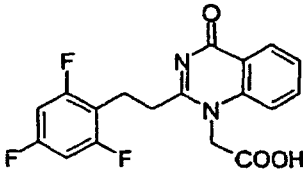
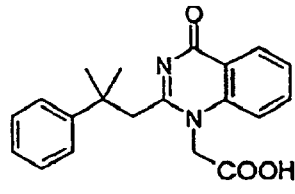
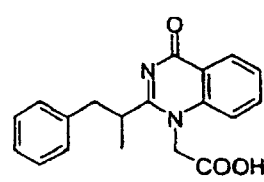
Nº	Precusores	Estructura	Nombre
C44	A8		Ácido 2-(2-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
C45	A51		Ácido 2-(2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
C46	A52		Ácido 2-(2-(2-(2,6-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
C47	A53		Ácido 2-(2-(2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético

ES 2 317 949 T3

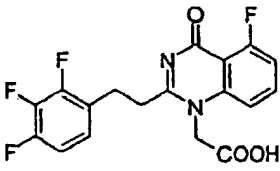
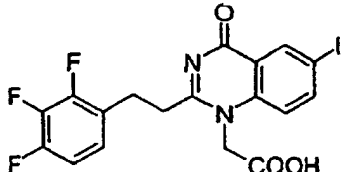
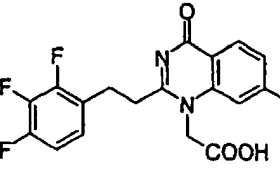
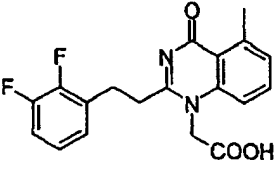
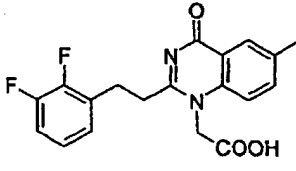
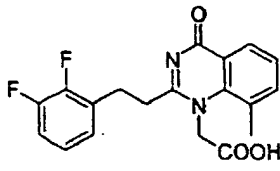
Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5  10	C48 A55		Ácido 2-(2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
15  20	C49 A56		Ácido 2-(2-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
25  30	C50 A57		Ácido 2-(2-(2-(3-fluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
35  40	C52 A59		Ácido 2-(2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
45  50	C53 A60		Ácido 2-(2-(2-(2,3,5-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
55  60	C54 A61		Ácido 2-(2-(2-(2,4,5-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético

65

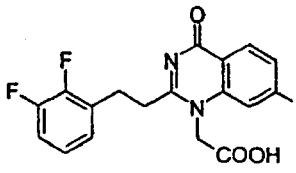
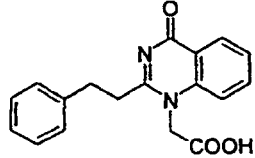
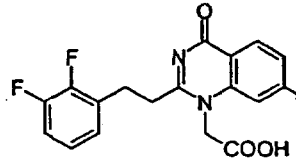
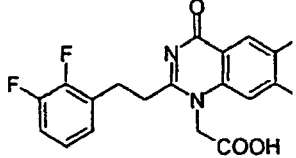
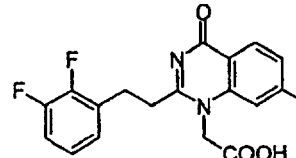
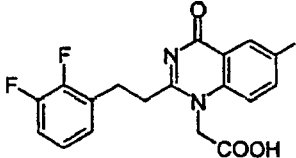
ES 2 317 949 T3

Nº	Precusores	Estructura	Nombre	
5	C55	A62		Ácido 2-(2-(2-(3,4,5-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
10				
15	C56	A63		Ácido 2-(2-(2-(3-cianofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
20				
25	C57	A64		Ácido 2-(2-(2-(2,3,6-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
30				
35	C58	A65		Ácido 2-(2-(2-(2,4,6-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
40				
45	C59	A66		Ácido 2-(2-(2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
50				
55	C60	A67		Ácido (+/-)-2-(2-(1-metil-2-feniletíl)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
60				
65				

ES 2 317 949 T3

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5  10	C61 A59		Ácido 2-(5-fluoro-2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
15  20	C62 A59		Ácido 2-(6-fluoro-2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
25  30	C63 A59		Ácido 2-(7-fluoro-2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
35  40	C64 A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5-metil-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
45  50	C65 A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-6-metil-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
55  60	C66 A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-8-metil-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético

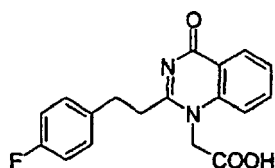
ES 2 317 949 T3

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 C67	A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-(trifluorometil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
15 C68	Cloruro de 3-fenilpropionilo		Ácido 2-(2-(2-feniletil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
25 C75	A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
35 C76	A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-6,7-difluoro-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
45 C77	A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-fluoro-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
55 C78	A54		Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-6-fluoro-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético

## ES 2 317 949 T3

Compuesto Intermedio C69

Ácido 2-(2-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético



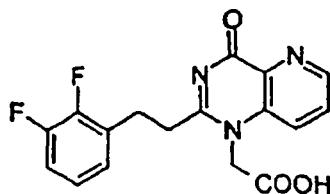
Se hidrolizó 2-(2-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acetato de etilo (Compuesto Intermedio B68) usando el método del Ejemplo C1 para proporcionar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos intermedios de ácido acético se prepararon usando los procedimientos generales de los Ejemplos B68 y C1.

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
C70	A95		Ácido 2-(2-(2-fenilpropil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
C71	A98		Ácido 2-(2-(2-(2,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético
C72	B67, A108		Ácido 2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-5-metil-4-oxo-4H-tieno[2,3-d]pirimidin-1-il)acético

Compuesto Intermedio C80

Ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirido[3,2-d]pirimidin-1-il)acético

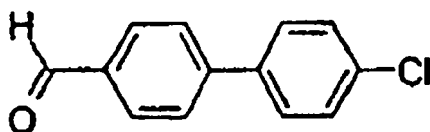


Se calentó una mezcla de amida del ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (300 mg, 2,2 mmol), bromoacetato de etilo (0,24 ml, 2,2 mmol) y carbonato de sodio e hidrógeno (185 mg, 2,2 mmol) en DMF (2 ml) a 70°C durante 4 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se sometió a reparto entre agua y diclorometano. La capa acuosa se sometió a extracción con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía (cartucho de sílice de 10 g, diclorometano-acetato de etilo al 50%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. Este material se convirtió en el compuesto del título en un procedimiento en dos pasos mediante los métodos de los Compuestos Intermedios B65 y C43. <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub> DMSO) δ 3.13 (4H, brs), 5.20 (2H, s), 7.12-7.32 (3H, m), 7.83 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 8.80 (1H, d), 13.70 (1H, brs); MS (APCI-) (M-1) encontrado = 344; C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, requiere 345.

## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio D1

#### 4-(4-Clorofenil)benzaldehído

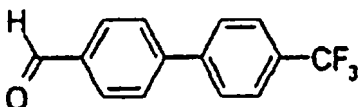


(a) Se agitó a reflujo una mezcla de ácido 4-formilbencenoborónico (2,50 g, 2 equiv), 4-cloroyodobenceno (1,98 g, 1 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,50 g, 0,05 equiv), carbonato sódico acuoso (18 ml, solución 2 M, 2 equiv) y dimetoxietano (50 ml) en atmósfera de argón durante una noche, a continuación se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró según fue necesario para eliminar los residuos inorgánicos, y a continuación la capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso y salmuera, se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía (sílice, acetato de etilo al 5% en hexano); las fracciones con el producto se evaporaron hasta obtenerse un sólido blanco (1,32 g, 72%).

(b) Se agitó a reflujo una mezcla de ácido 4-clorobencenoborónico (19,4 g, 1 equiv), 4-bromobenzaldehído (22,9 g, 1 equiv), acetato de paladio(II) (1,4 g, 0,05 equiv), carbonato sódico acuoso (30,3 en 144 ml de solución, 2 equiv) y dimetoxietano (500 ml) en atmósfera de argón durante 2,5 h, a continuación se evaporó hasta un volumen bajo y se diluyó con diclorometano. La elaboración continuó como en el epígrafe (a) anterior para proporcionar un material idéntico (25,2 g, 94%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.05 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.73 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.46 (2H, d); MS (AP+) (M+1) encontrado = 217, C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClO requiere 216.

### Compuesto Intermedio D2

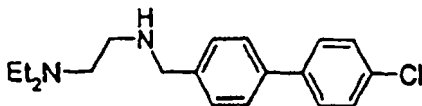
#### 4-(4-Trifluorometilfenil)benzaldehído



Se cargó un matraz de 3 bocas de 3 L equipado con agitador superior, condensador y entrada/salida de argón con ácido 4-trifluorometilbencenoborónico (90,0 g, 0,474 mol), 4-bromobenzaldehído (83,29 g, 0,450 mol) y 1,2-dimetoxietano (1,3 L), y seguidamente carbonato sódico acuoso 2 M (474 ml) y acetato de paladio (5,32 g, 0,0237 mol). La mezcla en agitación se calentó a reflujo durante 4 h en atmósfera de argón, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo. El filtrado se diluyó con salmuera saturada y se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Hyflo, proporcionando un filtrado naranja transparente que se evaporó hasta obtenerse un sólido (aproximadamente 120 g, bruto). La cromatografía de desarrollo rápido (sílice, diclorometano al 10-50% en éter de petróleo, pasos al 10%) proporcionó un sólido blanco que se disolvió en hexano (500 ml) en ebullición. La cristalización, finalmente en hielo, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido que se separó por filtración, se lavó con hexano enfriado en hielo y se secó (86,33 g, 77%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77-8.03 (8H, m), 10.09 (1H, s).

### Compuesto Intermedio D3

#### N-(2-Dietilaminoetil)-4-(4-clorofenil)benzilamina

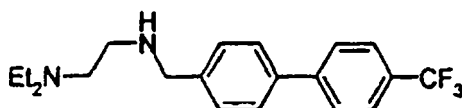


Se hizo reaccionar una mezcla del Compuesto Intermedio D1 (55,0 g), N,N-dietiletilendiamina (35,6 ml), tamiz molecular de 4A (37 g), y diclorometano (1100 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 16 h, con agitación ocasional. El sólido se separó por filtración y se lavó con diclorometano, y los filtrados combinados se evaporaron hasta obtenerse una espuma amarilla (72,4 g). Esta imina intermedia se redujo con borohidruro de sodio (8,7 g) en etanol (850 ml) como se describe para el Compuesto Intermedio D4, proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo (72,7 g). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70 (2H, t), 2.22 (6H, s), 2.33 (2H, t), 2.69 (2H, br. m), 3.83 (2H, s), 7.37-7.43 (4H, m), 7.52-7.56 (4H, m).

## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio D4

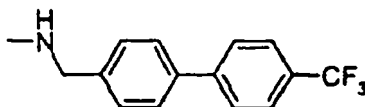
*N,N-Dietil-N'-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina*



Se resuspendió 4-(4-trifluorometilfenil)benzaldehído (85,43 g, 0,3414 mol) (Int. D2) y tamiz molecular de 4A (400 g, presecado a 120°C) en diclorometano (1,4 L), y a continuación se añadió N,N-dietiletilendiamina (47,97 ml, 0,3414 mol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 16 h con agitación ocasional, y a continuación los tamices se separaron por filtración y se lavaron con diclorometano. Los filtrados combinados se evaporaron hasta obtenerse un sólido amarillo y se secaron a alto vacío. Este material (114,3 g, 0,328 mol) en etanol (1 L) se enfrió en un baño de hielo, y se añadió borohidruro de sodio (12,41 g, 0,328 mol) en atmósfera de argón con agitación. Se observó desprendimiento de hidrógeno. Después de 30 min se retiró el baño de hielo, y la solución amarilla turbia se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió agua y salmuera, y la mezcla se sometió a extracción 3 veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre carbonato de potasio y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo (112,1 g, 98%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (4H, s), 7.53-7.56 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 3.86 (2H, s), 2.47-2.75 (9H, m), 0.96-1.10 (6H, m); (APCI+) (M+1) encontrado = 351, C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> requiere 350.

### Compuesto Intermedio D5

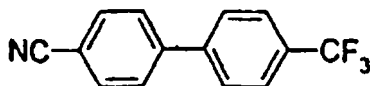
*N-Metil-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina*



Se agitó una mezcla del Compuesto Intermedio D2 (4,57 g, 1 eq), metilamina (9,15 mL de una solución 2 M en THF) y sulfato de magnesio anhidro (4,41 g, 2 eq) a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró y el sólido se lavó concienzudamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron hasta obtenerse un sólido que se resuspendió en etanol (90 mL) y se añadió borohidruro de sodio (1,01 g, 1,5 eq) poco a poco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se sometió a reparto entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (4H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 3.83 (2H, s), 2.50 (3H, s); (APCI+) (M+1) encontrado = 266, C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N requiere 265.

### Compuesto Intermedio D6

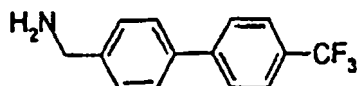
*4-(4-Trifluorometilfenil)benzonitrilo*



Se preparó por el método del Compuesto Intermedio D2 usando ácido 4-trifluorometilbencenoborónico y 4-bromobenzonitrilo. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 7.99-7.94 (6H, m) 7.86 (2H, d); (APCI+) (M+1) encontrado = 248, C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>NF<sub>3</sub> requiere 247.

### Compuesto Intermedio D7

*4-(4-Trifluorometilfenil)bencilamina, base libre y sal de hidrocloreuro*



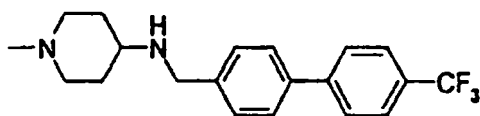
## ES 2 317 949 T3

(a) Se añadió una solución del Compuesto Intermedio D6 (75,5 g, 0,306 mol) en THF anhidro (500 ml) gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (460 ml, solución 1,0 M en THF) a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y a continuación se añadió cuidadosamente agua (17 ml), solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (10 ml) y agua (50 ml) gota a gota durante 8 h en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 16 h, a continuación se filtró a través de celite y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en diclorometano (500 ml) y se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color crema (66,3 g, 86%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (4H, s), 7.57 (2H, d), 7.42 (2H, d), 3.94 (2H, s), 1.50 (2H, s); MS(APCI+) (M-NH<sub>2</sub>) encontrado = 235, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N requiere 251.

(b) A una solución del Compuesto Intermedio D6 (96,7 g, 0,39 mol) en etanol absoluto (5 L) y ácido clorhídrico concentrado (200 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (30,0 g, pasta al agua al 54%). La mezcla se agitó a 344,7 KPa (50 psi) de hidrógeno durante 16 h. Se añadió más paladio sobre carbón al 10% (25,0 g, pasta al agua al 54%) y la mezcla se agitó a 344,7 KPa (50 psi) de hidrógeno durante 16 h más. La mezcla se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para proporcionar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título en forma de sólido de color crema (102,5 g, 91%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.61 (3H, s), 7.93 (2H, d), 7.83 (2H, d), 7.80 (2H, d), 7.65 (2H, d), 4.08 (2H, s); MS(APCI+) (M-NH<sub>2</sub>) encontrado = 235, C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N requiere 251.

### Compuesto Intermedio D8

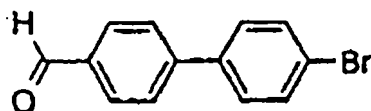
*N*-(1-Metilpiperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina



Se agitó una mezcla de la sal de hidrocloreuro del Compuesto Intermedio D7 (6,0 g, 20,9 mmol), 1-metilpiperidin-4-ona (2,56 ml, 20,8 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (6,20 g, 29,3 mmol) y ácido acético (1,3 ml) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 16 h y a continuación se vertió sobre una solución de hidróxido sódico 2 M (150 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se sometió a extracción con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron. La cromatografía (sílice, diclorometano a diclorometano/amoniaco metanólico en proporción 97:3) proporcionó el producto en forma de sólido de color crema (6,3 g, 87%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (4H, s), 7.57 (2H, d), 7.42 (2H, d), 3.87 (2H, s), 2.82 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.90-2.02 (4H, m), 1.45-1.51 (2H, m); (APCI+) (M+1) encontrado = 349, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>F<sub>3</sub> requiere 348.

### Compuesto Intermedio D9

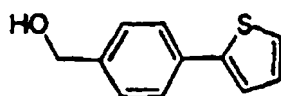
4-(4-Bromofenil)bencilaldehído



Se enfrió a -78°C una solución de 4,4'-dibromobifenilo (10 g, 32 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) y se añadió butillitio (2,5 M, 12,8 ml, 32 mmol) gota a gota. Después de 15 min, se añadió dimetilformamida (50 ml), inicialmente gota a gota. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, y a continuación se añadió agua (250 ml) y el producto se sometió a extracción con éter. El secado y evaporación de los extractos, y seguidamente la cromatografía (sílice, tolueno) proporcionaron el compuesto del título (7,1 g, 85%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.95 (2H, d), 10.08 (1H, s).

### Compuesto Intermedio D10

Alcohol 4-(tien-2-il)bencilico

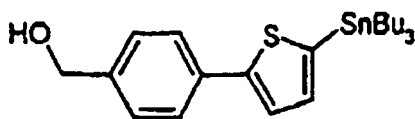


Se agitó una mezcla de alcohol 4-bromobencilico (2,09 g, 11,2 mmol), 2-(tributylestanil)tiofeno (5,0 g, 13,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,39 g, 0,34 mmol) y xileno (30 ml) a 140°C durante 1 h, y a continuación se enfrió y se aplicó directamente a una columna de sílice. La elución con acetato de etilo/hexano proporcionó el producto deseado (1,43 g, 67%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (2H, s), 7.07 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.36 (2H, d), 7.60 (2H, d).

## ES 2 317 949 T3

### Compuesto Intermedio D11

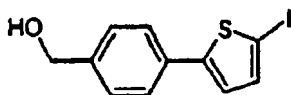
#### *Alcohol 4-(5-tributylestanniltien-2-il)benzílico*



Se disolvió el Compuesto Intermedio D10 (1,43 g, 7,5 mmol) en THF (40 ml) y se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Se añadió n-butillitio (16,5 mmol) gota a gota y la agitación se continuó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, y a continuación la mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió una solución de cloruro de tributilestaño (4,47 ml, 16,5 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y a continuación se añadió cloruro de amonio saturado acuoso (15 ml) con agitación, y seguidamente agua (10 ml). El producto se sometió a extracción con éter, se secó y el disolvente se evaporó. La cromatografía (sílice, acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó el producto deseado (3,29 g, 92%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (9H, t), 0.13 (6H, m), 0.37 (6H, m), 1.63 (6H, m), 4.70 (2H, d), 7.14 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.62 (2H, m).

### Compuesto Intermedio D12

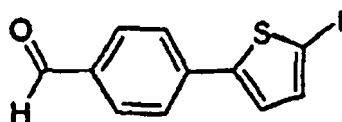
#### *Alcohol 4-(5-yodotien-2-il)benzílico*



Se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  una solución del Compuesto Intermedio D11 (1,6 g, 3,34 mmol) en cloroformo (40 ml) y se añadió una solución de yodo (0,805 g, 3,17 mmol) en cloroformo (10 ml) gota a gota, y seguidamente una solución de fluoruro de potasio (1,2 equiv) en metanol (4 ml). Después de agitar durante 2 min se añadió agua, y a continuación la capa orgánica se separó y se aplicó directamente a una columna de sílice, que se eluyó con acetato de etilo/hexano para obtenerse el compuesto del título (0,84 g, 80%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.66 (1H, t), 4.70 (2H, d), 6.97 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.51 (2H, m).

### Compuesto Intermedio D13

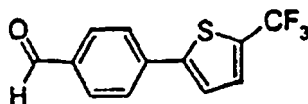
#### *4-(5-Yodotien-2-il)benzaldehído*



Se agitó una mezcla del Compuesto Intermedio D12 (0,40 g) y dióxido de manganeso (1,1 g, 10 equiv) en diclorometano (20 ml) en atmósfera de argón en la oscuridad durante 16 h. La filtración a través de celite y la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título (0,36 g).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.64 (2H, m), 7.89 (2H, m), 10.00 (1H, s).

### Compuesto Intermedio D14

#### *4-(5-Trifluorometiltien-2-il)benzaldehído*



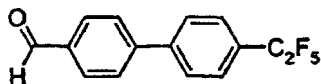
Se agitó una mezcla del Compuesto Intermedio D13 (0,772 g, 2,46 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (2,36 g, 12,3 mmol), yoduro de cobre (0,56 g, 2,95 mmol), N-metilpirrolidona (1,18 ml, 12,3 mmol) y dimetilformamida (20 ml) a  $70^{\circ}\text{C}$  durante 7 h, y a continuación se añadieron cantidades adicionales de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (2,36 g, 12,3 mmol) y yoduro de cobre (2,8 g, 12,3 mmol), y se siguió calentando durante 6 h más. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) con agitación, y a continuación la mezcla se diluyó con agua (20 ml), se filtró a través de celite, y seguidamente se sometió a extracción con acetato de etilo. Los extractos se secaron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía (sílice, acetato de etilo al 15% en hexano); rendimiento 0,44 g (70%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.77 (2H, m), 7.94 (2H, m), 10.06 (1H, s).

## ES 2 317 949 T3

Compuesto Intermedio D15

*4-(4-Pentafluorofenil)benzaldehído*

5



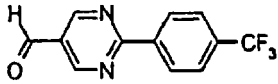
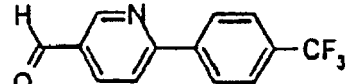
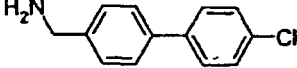
10

15 Se añadió yoduro de pentafluoroetilo (2 ml, 16,9 mmol) a cobre (2,12 g, 33,3 mmol) y dimetilsulfóxido (13 ml) a 0°C en un tubo que a continuación se selló y se calentó a 110°C durante 4 h. Una porción de la solución de organocuprato resultante (3,2 ml) se mezcló con el Compuesto Intermedio D9 (0,20 g) y se calentó a 70°C durante 3 h. Se añadió el resto del organocuprato, y se siguió calentando durante 20 h. La mezcla se vertió sobre una mezcla de ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo, y a continuación la capa orgánica se secó y evaporó para obtenerse el compuesto del título (0,22 g). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (6H, m), 7.97 (2H, m), 10.10 (1H, s).

15

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon como se describe en el documento WO 00/66567

20

Nº	Estructura	Nombre
25 D16		(2-(4-Trifluorometilfenil)pirimidin-5-carboxaldehído
30 D17		5-Formil-2-(4-trifluorometilfenil)piridina
35 D18		4-(4-Clorofenil)bencilamina

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

## ES 2 317 949 T3

El 5-(4-clorofenil)furfural (Compuesto Intermedio D19) estaba comercialmente disponible. Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio D1:

N°	Precusores	Nombre
D21	4-bromobenzaldehído, ácido 4-n-pentilbencenoborónico	4-(4-n-pentilfenil)benzaldehído
D22	5-bromotiofen-2-carboxaldehído, ácido 4-trifluorometilbencenoborónico	5-(4-trifluorometilfenil)tiofen-2-carboxaldehído
D23	4-bromobenzaldehído, ácido 5-clorotiofen-2-borónico	4-(2-clorotien-5-il)bencilaldehído
D24	4-bromobenzaldehído, ácido 4-metilbencenoborónico	4-(4-metilfenil)benzaldehído
D25	4-bromobenzaldehído, ácido 4-etilbencenoborónico	4-(4-etilfenil)benzaldehído
D26	4-bromobenzaldehído, ácido 4-metiltiobencenoborónico	4-(4-metiltiofenil)benzaldehído
D27	4-isopropilyodobenceno, ácido 4-formilbencenoborónico	4-(4-isopropilfenil)benzaldehído
D28	4-yodobenzonitrilo, ácido 4-formilbencenoborónico	4-(4-cianofenil)benzaldehído
D29	4-bromobenzaldehído, ácido 4-metilsulfonilbencenoborónico	4-(4-metilsulfonilfenil)benzaldehído
D30	5-bromo-2-furaldehído, ácido 4-trifluorometilbencenoborónico	5-(4-trifluorometilfenil)furfural
D31	5-bromotiofen-2-carboxaldehído, ácido 5-clorotiofen-2-borónico	5-(5-clorotien-2-il)tiofen-2-carboxaldehído
D91	1-yodo-4-(piperidin-1-ilsulfonil)benceno, ácido 4-formilbencenoborónico	4-(piperidin-1-ilsulfonilfenil)benzaldehído

ES 2 317 949 T3

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio D3: Los precursores de tipo amina estaban comercialmente disponibles, o bien se prepararon fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por métodos presentes en la bibliografía o pequeñas modificaciones de los mismos.

5

10

15

20

25

30

35

40

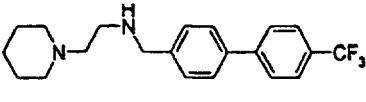
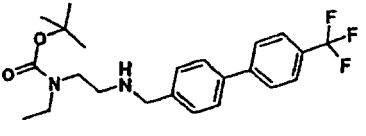
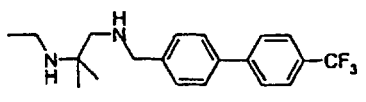
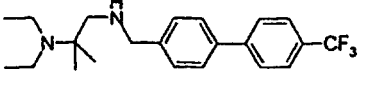
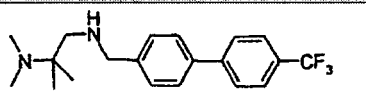
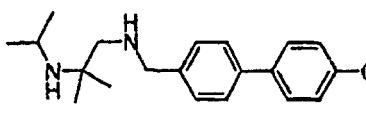
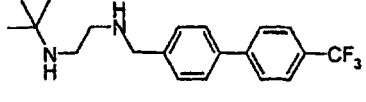
45

50

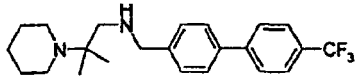
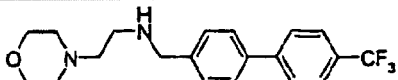
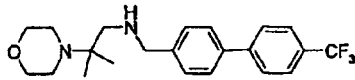
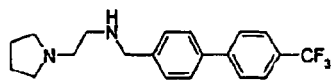
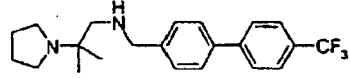
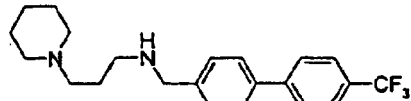
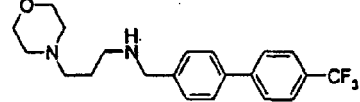
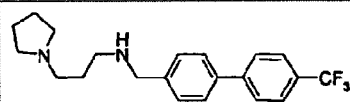
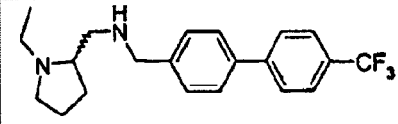
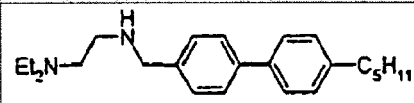
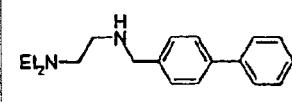
55

60

65

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
D32	Int. D2		N-(2-(piperidin-1-yl)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
D33	Int. D2		N-(2-(N-etil-t-butoxicarbonilamino)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
D34	Int. D2		N-(2-(etilamino)-2-metilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
D35	Int. D2		N-(2-(dietilamino)-2-metilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
D36	Int. D2		N-(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
D37	Int. D2		N-(2-(isopropilamino)-2-metilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
D38	Int. D2		N-(2-(t-butilamino)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
5	D39 Int. D2		N-(2-(piperidin-1-il)-2-metilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
10	D40 Int. D2		N-(2-(morfolin-4-il)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
15	D41 Int. D2		N-(2-(morfolin-4-il)-2-metilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
20	D42 Int. D2		N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
25	D43 Int. D2		N-(2-(pirrolidin-1-il)-2-metilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
30	D44 Int. D2		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
35	D45 Int. D2		N-(3-(morfolin-4-il)propil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
40	D46 Int. D2		N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
45	D49 Int. D2		(+/-)-N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina
50	D50 Int. D21		N-(2-dietilaminoetil)-4-(4-pent-1-ilfenil)bencilamina
55	D51 4-bifenilcarboxaldehído		N-(2-dietilaminoetil)-4-(fenil)bencilamina

65

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursor	Estructura	Nombre
5	D53 Int. D2		N-(3-diethylaminopropil)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina
10	D54 Int. D2		N-(2,2-dimetil-3-dimetilaminopropil)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina
15	D55 Int. D2		N-(3-(pirrolidin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina
20	D56 Int. D2		N-(1-etilpiperidin-4-ilmetil)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina
25	D57 Int. D24		N-(2-diethylaminoetil)-4-(4-metilfenil)benzilamina
30	D58 Int. D25		N-(2-diethylaminoetil)-4-(4-etilfenil)benzilamina
35	D59 Int. D26		N-(2-diethylaminoetil)-4-(4-metiltiofenil)benzilamina
40	D60 Int. D27		N-(2-diethylaminoetil)-4-(4-isopropilfenil)benzilamina
45	D61 Int. D28		N-(2-diethylaminoetil)-4-(4-cianofenil)benzilamina
50	D62 Int. D29		N-(2-diethylaminoetil)-4-(4-metilsulfonilfenil)benzilamina
55	D63 Int. D9		N-(2-diethylaminoetil)-4-(4-bromofenil)benzilamina
60	D64 Int. D2		N-(2-metoxietil)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina
65			

N°	Precursor	Estructura	Nombre
5	D65 Int. D2		N-(t-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-trifluoromethylfenil)bencilamina
10	D66 Int. D17		N-metil-2-(4-trifluoromethylfenilpirid-5-ilmetilamina
15	D67 Int. D16		N-(2-dietilaminoetil)-(2-(4-trifluoromethylfenil)pirimid-5-ilmetilamina
20	D68 Int. D23		N-(2-dietilaminoetil)-4-(2-clorotien-5-il)bencilamina
25	D69 Int. D22		N-(2-dietilaminoetil)-5-(4-trifluoromethylfenil)tien-2-ilmetilamina
30	D70 Int. D14		N-(2-dietilaminoetil)-4-(5-trifluorometiltien-2-il)bencilamina
35	D71 Int. D17		N-(2-(diethylamino)etil)-2-(4-trifluoromethylfenil)pirid-5-ilmetilamina
40	D72 Int. D23		N-(1-etilpiperidin-4-il)-4-(5-clorotien-2-il)bencilamina
45	D73 Int. D19		N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(4-clorofenil)fur-2-ilmetilamina
50	D74 Int. D30		N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(4-trifluoromethylfenil)fur-2-ilmetilamina
55	D75 Int. D31		N-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-clorotien-5-il)tien-5-ilmetilamina
60			
65			

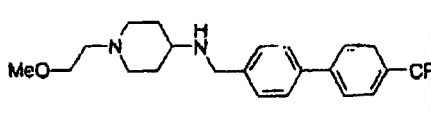
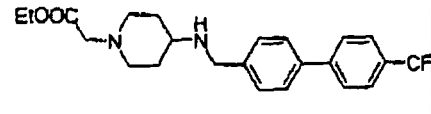
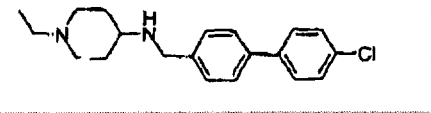
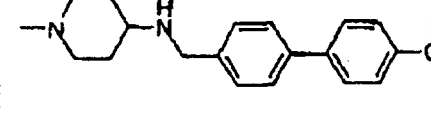
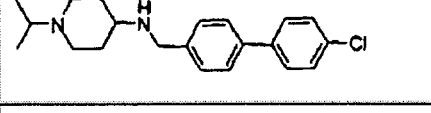
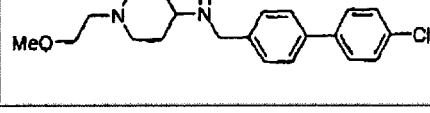
Nº	Precursor	Estructura	Nombre
5	D76 Int. D15		N-(1-etilpiperidin-4-il)-(4-pentafluoroetilfenil)encilamina
10	D77 Int. D22		N-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(4-trifluorometilfenil)tien-2-ilmetilamina
15	D78 Int. D17		N-metil-2-(4-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetilamina
20	D79 Int. D14		N-(1-etilpiperidin-4-il)-4-(5-trifluorometiltien-2-il)encilamina
25	D95 Int. D2		N-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)encilamina
30	D96 Int. D91		N-(2-dietilaminoetil)-4-(4-piperidin-1-ilsulfonilfenil)encilamina
35	D97 Int. D2		N-(4-(pirrolidin-1-il)-butil)-4-(4-trifluorometilfenil)encilamina

45 Los siguientes compuestos intermedios se prepararon por el método del Compuesto Intermedio D8: Los precursores de tipo piperidona estaban comercialmente disponibles, o bien se prepararon fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por métodos presentes en la bibliografía o pequeñas modificaciones de los mismos.

50	D47 Int. D2		N-(1-etilpiperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)encilamina
55	D48 Int. D2		N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)encilamina

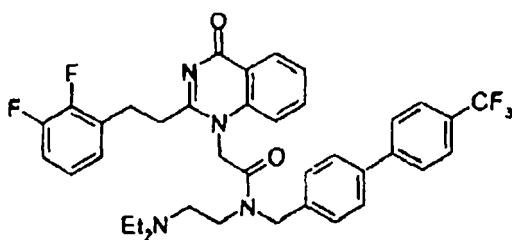
65

ES 2 317 949 T3

5	D80	Int. D2		N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina
10	D81	Int. D2		N-(1-etoxicarbonilmetilpiperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina
15	D82	Int. D18		N-(1-etilpiperidin-4-il)-4-(4-clorofenil)benzilamina
20	D83	Int. D18		N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(4-clorofenil)benzilamina
25	D84	Int. 018		N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-(4-clorofenil)benzilamina
30	D85	Int. D18		N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-clorofenil)benzilamina

Ejemplo 1

35 *Bitartrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetemida*



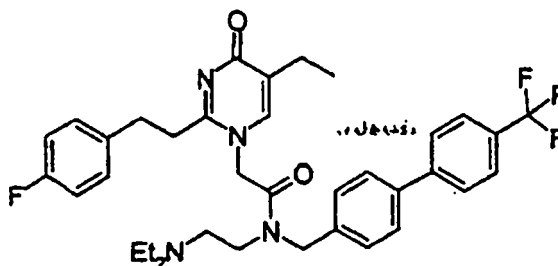
50 Se agitó una solución de N-(2-(dietilamino)etil)-4-(4-trifluorometilfenil)benzilamina (Compuesto Intermedio D4) (0,25 g, 0,73 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (DEC) (10,28 g, 1,45 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,10 g, 0,73 mmol), ácido 2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)acético (Int. C43) (0,25 g, 0,73 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (cartucho de sílice de 10 g, metanol al 20% en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título, como la base libre, en forma de espuma amarilla (0,43 g, 88%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámetros) δ 0.98-1.04 (6H, m), 2.50-2.67 (6H, m), 2.85-3.02 (2H, m), 3.23-3.66 (4H, m), 4.71/4.85/5.28 (4H, 3x s), 6.86-7.53 (9H, m), 7.63-7.73 (5H, m), 8.24/8.40 (1H, 2x d); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 677; C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 676.

60 Se evaporó una solución de ácido *d*-tartárico (0,94 g, 0,62 mmol) y el compuesto del título como la base libre (0,42 g, 0,62 mmol) en metanol (2 ml) para proporcionar una espuma amarilla que se trituró con éter, se filtró, y se secó a vacío para proporcionar la sal (0,49 g, 96%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámetros) δ 0.89-1.02 (6H, m), 2.55-3.50 (12H, m), 4.23 (2H, s), 4.64/4.88 (2H, 2x s), 5.29/5.53 (2H, 2x s), 7.10-7.86 (14H, m), 8.10 (1H, t). MS (APCI+) (M+1) encontrado - 677; C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 676.

## ES 2 317 949 T3

### Ejemplo de Referencia 2

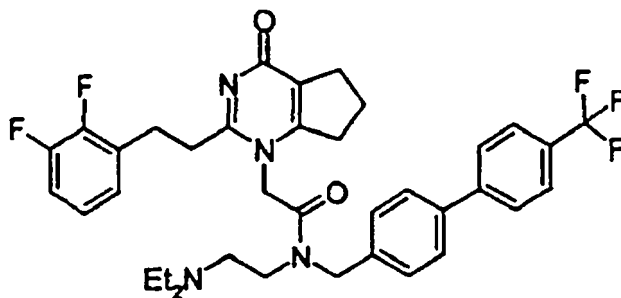
*Bitartrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-(5-etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-4H-pirimidin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida*



Se combinaron ácido 2-(5-etil-2-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-4H-pirimidin-1-il)acético (Int. C2) (150 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (189 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (67 mg) y N,N-dietil-N'-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (Int. D4) (173 mg) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 40%/acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto del título en forma de espuma amarilla (277 mg, 89%); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) mezcla de rotámeros en proporción aproximadamente 2:1 δ 0.94/0.99 (6H, t, J=7.1 Hz), 1.14 (3H, m), 2.42-2.75 (10H, m), 3.07/3.15 (2H, t, J=8.3 Hz), 3.25/3.59 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.34/4.66 (2H, s), 4.66/4.83 (2H, s) y 6.86-7.74 (13H, m). (APCI+) (M+1) encontrado = 637, C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 636. La sal de bitartrato se preparó por tratamiento de la base libre (270 mg) en metanol (2 ml) con ácido d-tartárico (64 mg). La solución se concentró hasta obtenerse una espuma amarilla, y se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo, (314 mg, 94%), <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) mezcla de rotámeros en proporción aproximadamente 2:1 δ 0.90/0.97 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.06 (3H, m), 2.27 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.68 (6H, m), 2.93 (2H, m), 3.37/3.45 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.21 (2H, s), 4.64/4.71 (2H, s), 4.99/5.15 (2H, s) y 7.06-7.85 (13H, m).

### Ejemplo 3

*Bitartrato de N-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il]-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida*



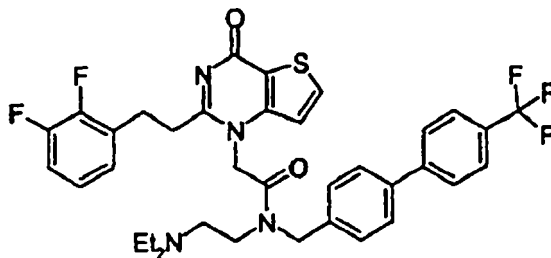
Se agitó una solución de N,N-dietil-N'-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (Int. D4) (0,50 g, 1,44 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,56 g, 1,45 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g) y ácido 2-(2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)acético (Int. C1) (0,48 g, 1,44 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (cartucho de sílice de 10 g, acetato de etilo-acetona) para proporcionar el compuesto del título en forma de espuma amarilla (base libre) (0,50 g, 52%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros) δ 0.83-0.89 (6H, m), 1.98 (2H, m), 2.40 (4H, m), 2.45-2.82 (10H, m), 3.02 (2H, m), 4.64/4.75 (2H, 2x s), 4.96/5.19 (2H, 2x s), 7.11-7.40 (5H, m), 7.65 (2H, m), 7.84 (4H, m); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 667; C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 666.

Se añadió ácido d-tartárico (0,09 g, 0,60 mmol) a una solución de la base libre (0,40 g, 0,60 mmol) en metanol (10 ml) con agitación. La solución resultante se evaporó para proporcionar la sal (0,49 g). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros) δ 0.85-0.97 (6H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.40-2.49 (4H, m), 2.54-2.82 (10H, m), 3.02-3.46 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.64/4.75 (2H, 2x s), 4.97/5.18 (2H, 2x s), 7.11-7.40 (5H, m), 7.65 (2H, m), 7.84 (4H, m); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 667; C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere 666.

## ES 2 317 949 T3

### Ejemplo 4

Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

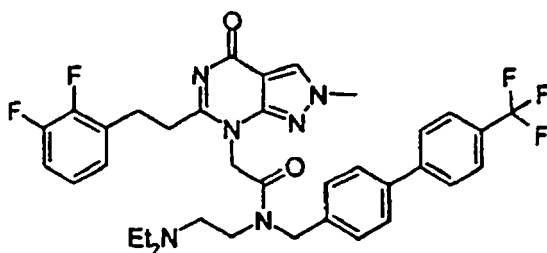


Se combinaron ácido 2-(2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-4H-tieno[3,2-d]pirimidin-1-il)acético (Int. C39) (150 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (164 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (58 mg) y *N,N*-dietil-*N'*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (Int. D4) (150 mg) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La solución se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 40%/acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título en forma de espuma amarilla (260 mg, 89%), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) mezcla de rotámeros en proporción aproximadamente 2:1 δ 1.00 (6H, t, J6.8 Hz), 2.57 (4H, q, J6.8 Hz), 2.64 (2H, m), 2.83/2.96 (2H, t, J8.4 Hz), 3.24/3.30 (2H, t, J8.4 Hz), 3.39/3.65 (2H, m), 4.68/4.82 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.95-7.06 (5H, m), 7.32/7.36 (1H, d, J8.4 Hz), 7.52/7.60 (1H, d, J8.2 Hz) y 7.62-7.72 (6H, m). (APCI+) (M+1) encontrado = 683, C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S requiere 682.

Se trató la base libre (260 mg) en metanol (2 ml) con ácido *d*-tartárico (57 mg). La solución se concentró hasta obtenerse una espuma incolora y se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro (304 mg, 96%), <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) mezcla de rotámeros en proporción aproximadamente 2:1 δ 0.90/0.98 (6H, t, J7.0 Hz), 2.72-3.51 (10H, complex m), 4.22 (2H, s), 4.64/4.83 (2H, s), 5.34/5.55 (2H, s), 7.14-7.44 (6H, m), 7.65 (2H, m), 7.83 (4H, m) y 8.13/8.17 (1H, d, J5.4 Hz).

### Ejemplo 5

Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-2-[6-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirimidin-7-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



Se agitó una solución de *N,N*-dietil-*N'*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (Int. D4) (0,54 g, 0,73 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,58 g, 3,04 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g) ácido {6-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-2-metil-4-oxo-2,4-dihidropirazolo[3,4-*d*]pirimidin-7-il}acético (Int. C41) (0,54 g, 1,52 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,55 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (cartucho de sílice de 10 g, diclorometano-amoniaco metanólico al 2%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,14 g, 13%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros) δ 0.83-0.93 (6H, m), 2.22-2.58 (6H, m), 2.86-2.95 (2H, m), 3.06-3.15 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.64/4.81 (2H, 2x s), 5.19/5.40 (2H, 2x s), 7.09-7.87 (11H, m), 8.37 (1H, 2x s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 681; C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> requiere 680.

Se añadió ácido *d*-tartárico (0,031 g, 0,21 mmol) a una solución de la base libre (0,14 g, 0,21 mmol) en metanol (5 ml) con agitación. La solución resultante se evaporó para proporcionar la sal (0,24 g). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros) δ 0.94-0.99 (6H, m), 2.51-2.93 (8H, m), 3.11 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.98 (3H,s), 4.18 (2H,s), 4.64/4.81 (2H,2x s), 5.22/5.40 (2H,2x s), 7.09-7.87 (11H, m), 8.39 (1H,s); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 681; C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> requiere 680.

## ES 2 317 949 T3

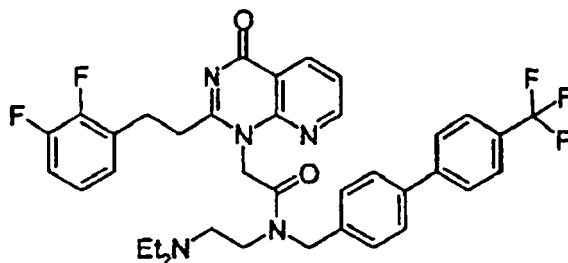
### Ejemplo 6

Bitartrato de *N*-(2-dietilaminoetil)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-1-il)-*N*-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida

5

10

15



Se agitaron juntos el Compuesto Intermedio C35 (0,33 g) y el Compuesto Intermedio D4 (0,37 g) en un baño de hielo en atmósfera de argón en dimetilformamida. Se añadió diisopropiletilamina (0,36 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (0,43 g) y se agitó durante 30 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre diclorometano y agua, se filtró a través de celite y la capa orgánica se lavó con más agua y se secó sobre  $K_2CO_3$ . Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, para proporcionar un sólido. El tapón de celite se lavó con metanol y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano:metanol en proporción 9:1 y se lavó con agua. El secado, evaporación y cromatografía como en el caso anterior proporcionó un material que se combinó con el producto de la cromatografía anterior (rendimiento total = 0,21 g). Este material se disolvió en metanol y se añadió una solución de ácido tartárico (0,046 g) en metanol. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con  $Et_2O$  para proporcionar el compuesto del título (0,235 g). Había rotámeros presentes en la  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  0.90-1.11 (6H, m), 2.67-3.50 (m), 4.20 (2H, s), 4.64 & 4.87 (2H, 2s), 5.51 & 5.68 (1H, 2xbrs), 7.12-7.19 (1H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.80-7.93 (5H, m), 8.47-8.50 (1H, m), 8.85-8.89 (1H, m); MS (APCI+) (base libre M+1) encontrado = 678;  $C_{37}H_{36}F_5N_5O_2$  requiere 677.

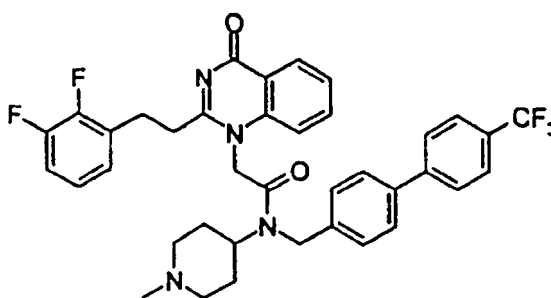
### 35 Ejemplo 7

Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-quinazolin-1-il)-*N*-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida

40

45

50



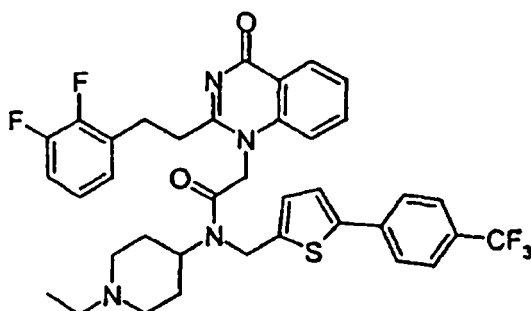
Se agitaron juntos el Compuesto Intermedio C43 (0,2 g) y el Compuesto Intermedio D8 (0,2 g) en un baño de hielo en atmósfera de argón en diclorometano. Se añadió diisopropiletilamina (0,23 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (0,26 g) y se agitó durante una noche. Después de diluir con diclorometano, la mezcla se lavó con agua y se cromatografió en gel de sílice eluyendo con metanol al 6-13% en diclorometano. Esto proporcionó un sólido (0,26 g) que se convirtió en la sal de bitartrato (compuesto del título) con ácido tartárico como en el Ejemplo 6.  $^1H$ -NMR (DMSO, mezcla de rotámeros)  $\delta$  1.6-2.0 (4H, m), 2.2-2.5 (5H, m), 2.5-3.9 (6H, m), 4.0-4.1 + 4.25-4.4 (1H, 2xm), 4.56 + 4.85 + 5.1 + 5.28 (4H, 4xbr.s), 7.05-7.7 (9H, 2x br.m), 7.7-7.95 (5H, m), 8.1 (1H, t); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 675;  $C_{38}H_{35}F_5N_4O_2$  requiere 674.

65

## ES 2 317 949 T3

### Ejemplo 8

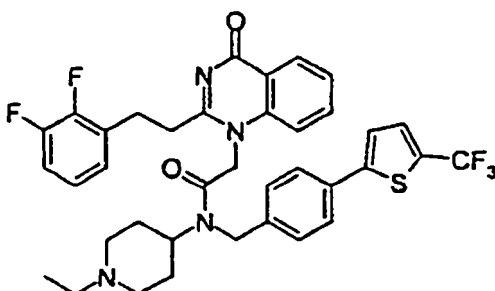
Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-*N*-(5-(4-trifluorometilfenil)tien-2-il)metilacetamida



El compuesto del título se preparó a partir de los Compuestos Intermedios C43 + D77 en dimetilformamida usando hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) como agente de acoplamiento, y seguidamente la formación de la sal de bitartrato usando los métodos descritos en los ejemplos 6 y 7. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros)  $\delta$  1.0-1.2 (3H, m), 1.6-2.2 (4H, m), 2.2-2.75 (4H, m), 2.75-3.9 (6H, m), 3.9-4.1 + 4.15-4.35 (1H, 2xm), 4.15 (2H, s), 4.7 + 4.95 (2H, 2xbr.s), 5.3 + 5.5 (2H, 2xbr.s), 6.9-7.55 (8H, 2x br.s), 7.7-7.95 (4H, m), 8.1 (1H, t); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 695; C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S requiere 694.

### Ejemplo 9

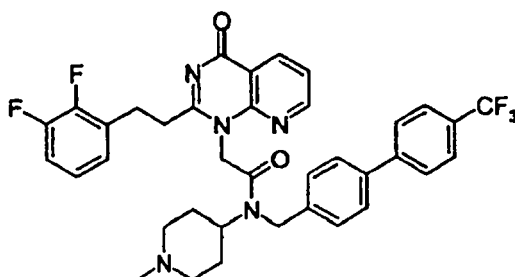
Bitartrato de *N*-(1-etilpiperidin-4-il)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-*N*-(4-(5-trifluorometiltien-2-il)fenil)metilacetamida



El compuesto del título se preparó a partir de los Compuestos Intermedios C43 + D79 en dimetilformamida usando hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) como agente de acoplamiento, y seguidamente la formación de la sal de bitartrato usando los métodos descritos en los ejemplos 6 y 7. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros)  $\delta$  1.05-1.14 (3H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.48-3.21 (10H, m), 4.09 (2H, s), 4.14/4.41 (1H, 2x br m), 4.41/4.84 (2H, 2x s), 5.11/5.60 (2H, 2x s), 7.09-8.12 (13H, m); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 695; C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S requiere 694.

### Ejemplo 10

Bitartrato de *N*-(1-metilpiperidin-4-il)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il)-*N*-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida



## ES 2 317 949 T3

El compuesto del título se preparó a partir de los Compuestos Intermedios C35 + D8 en dimetilformamida usando hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) como agente de acoplamiento, y seguidamente la formación de la sal de bitartrato usando los métodos descritos en los ejemplos 6 y 7. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros) δ 1.60-1.91 (4H, m), 2.37-2.42 (5H, m), 3.04-3.18 (6H, m), 4.09/4.26 (1H 2x br m), 4.14 (2H, s), 4.60/4.83 (2H, 2x s), 5.40/5.68 (2H, 2x s), 7.13-7.18 (1H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.57-7.67 (3H, m), 7.78-7.92 (5H, m), 8.46-8.49 (1H, m), 8.88-8.93 (1H, m); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 676; C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere 675.

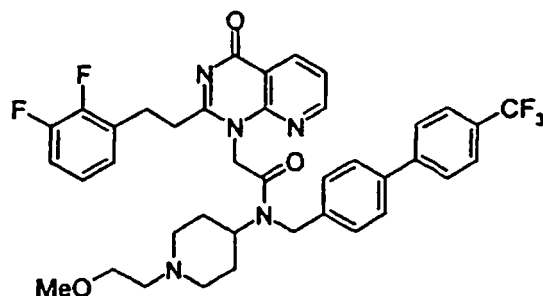
### 10 Ejemplo 11

*Bitartrato de N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida*

15

20

25



30 El compuesto del título se preparó a partir de los Compuestos Intermedios C35 + D80 en dimetilformamida usando hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) como agente de acoplamiento, y seguidamente la formación de la sal de bitartrato usando los métodos descritos en los ejemplos 6 y 7. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, mezcla de rotámeros) δ 1.56-1.82 (4H, m), 2.23-2.37 (2H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 3.02-3.18 (6H, m), 3.20/3.23 (3H, 2x s), 3.40-3.46 (2H, m), 4.05/4.26 (1H 2x br m), 4.19 (2H, s), 4.61/4.83 (2H, 2x s), 5.39/5.68 (2H, 2x s), 7.13-7.17 (1H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.57-7.66 (3H, m), 7.78-7.92 (5H, m), 8.45-8.49 (1H, m), 8.88-8.93 (1H, m); MS (APCI+) (M+1) encontrado = 720; C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> requiere 719.

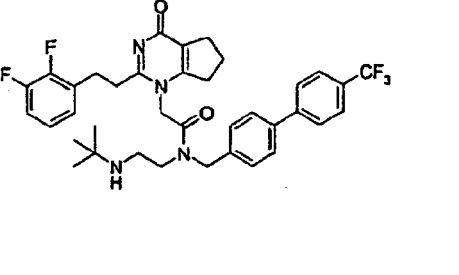
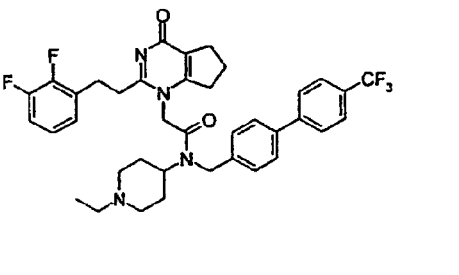
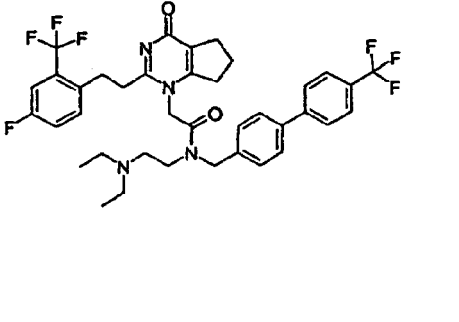
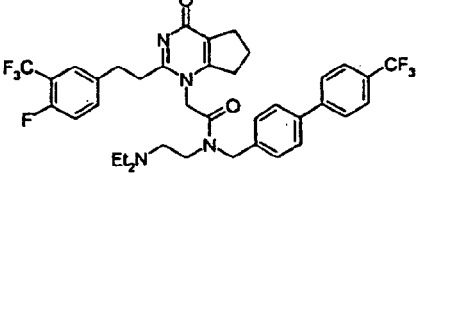
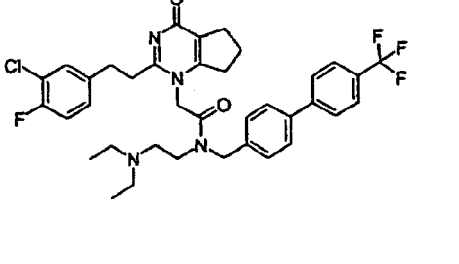
35

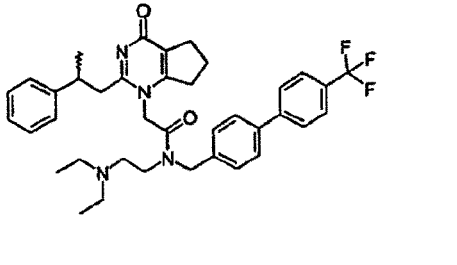
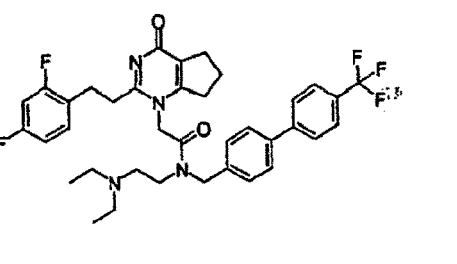
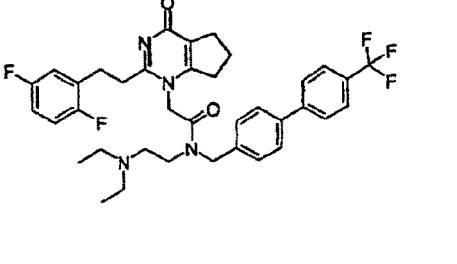
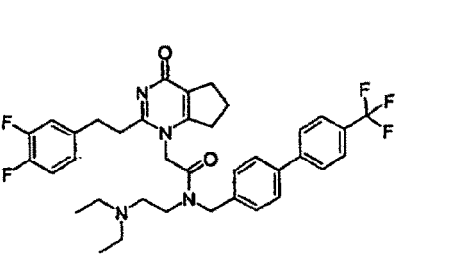
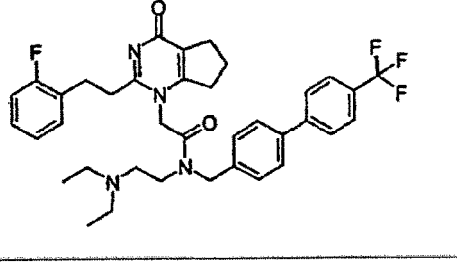
40 Los siguientes Ejemplos de tipo amida se prepararon a partir del ácido acético y amina correspondientes usando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida con o sin hidrato de 1-hidroxibenzotriazol como agente de acoplamiento (como en los Ejemplos 1-5), aunque algunos se prepararon usando hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) como agente de acoplamiento (como en los Ejemplos 6 y 7), y seguidamente el tratamiento con ácido *d*-tartárico para proporcionar la sal, si así se indicaba.

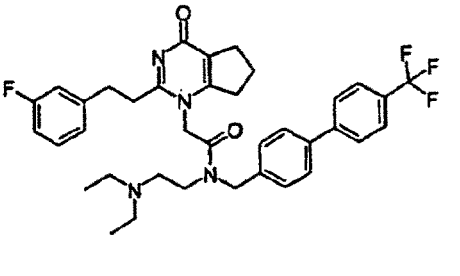
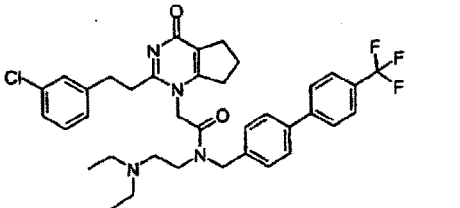
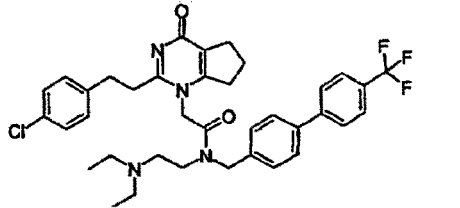
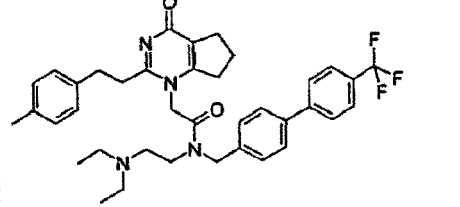
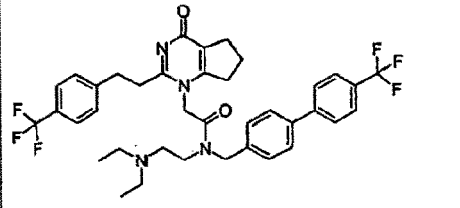
Nº	Precusores	Estructura	Nombre
20	C1 + D34		Bitartrato de N-(2-etilamino-2-metil-propil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

65

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
21	C1 + D38		Bitartrato de <i>N</i> -(2- <i>t</i> -butilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
22	C1 + D47		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etil-piperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
23	C3 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
24	C4 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
25	C5 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

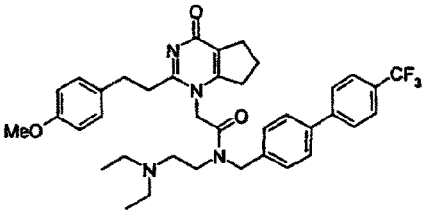
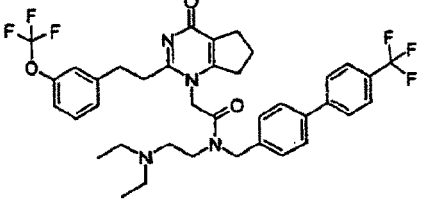
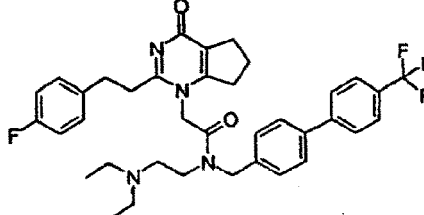
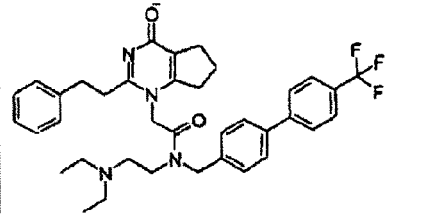
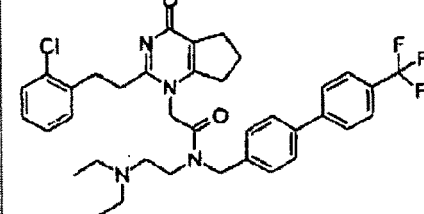
Nº	Precursores	Estructura	Nombre
26	C6 + D4		(+/-)- Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-fenilpropil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
27	C7+ D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
28	C8+ D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
29	C9 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
30	C10 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
5 10 15	31 C11 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3-fluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
20 25	32 C12 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3-clorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
30 35	33 C13 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-clorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40 45	34 C14 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-metilfenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
50 55	35 C15 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

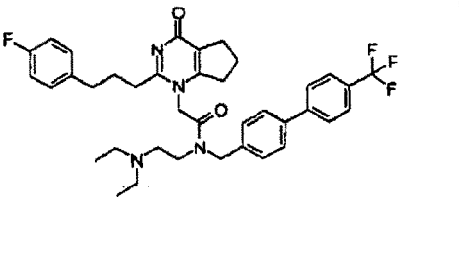
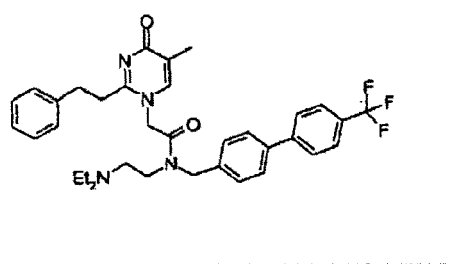
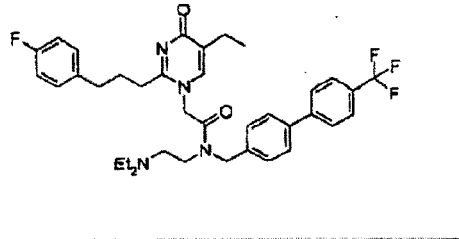
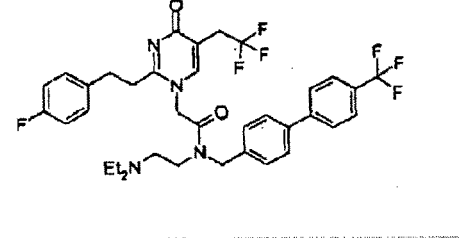
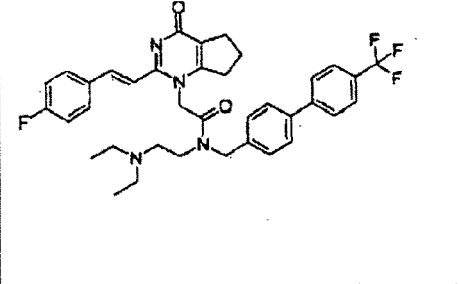
60

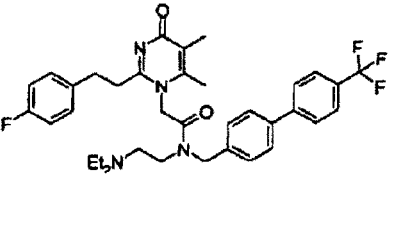
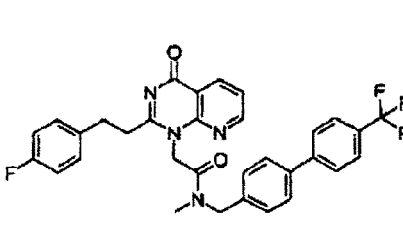
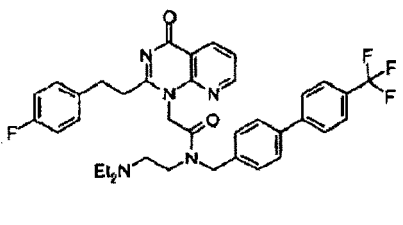
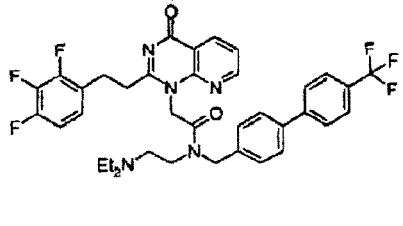
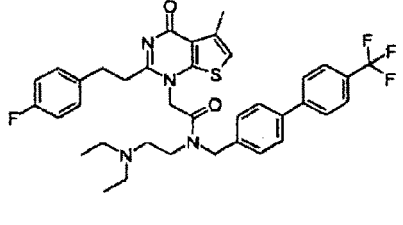
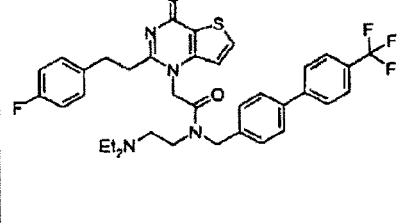
65

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
36	C16 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
37	C17 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
38	C18 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
39	C19 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-feniletil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40	C20 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2-(2-clorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-triflorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

ES 2 317 949 T3

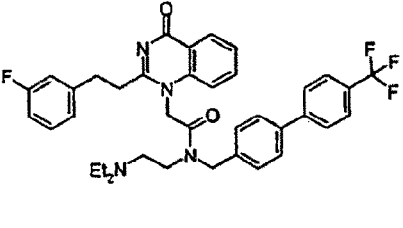
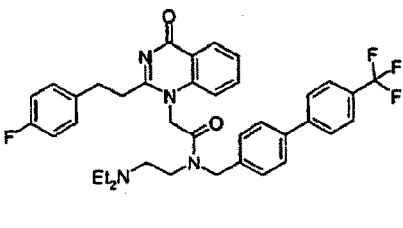
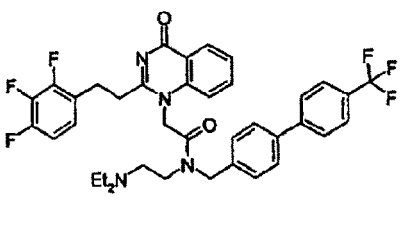
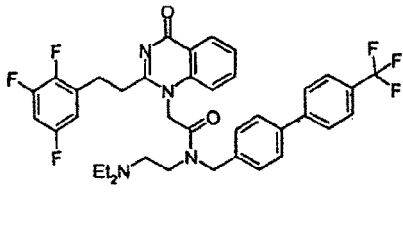
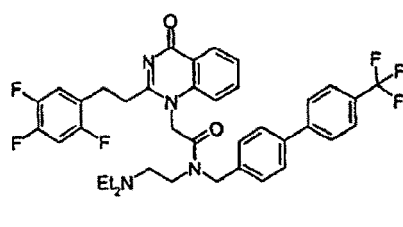
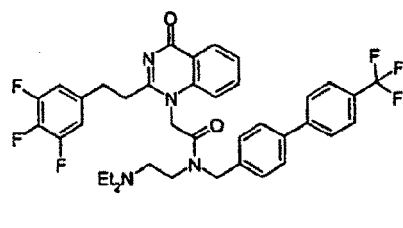
Nº	Precursores	Estructura	Nombre
5  10  15	41  C21 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(3-(4-fluorofenil)-propil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
20  25	Referencia 42  C30 + D4		<i>N</i> -(2-Dietilaminoetil)-2-[2-[2-feniletil]-5-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirimidin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
30  35	Referencia 43  C31 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-[2-[3-(4-fluorofenil)propil]-5-etil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirimidin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40  45	Referencia 44  C32 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(4-fluorofenil)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirimidin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
50  55	45  C22 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-fluorofenil)vinil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

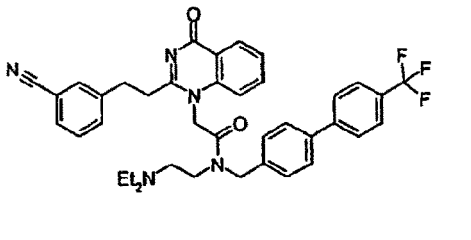
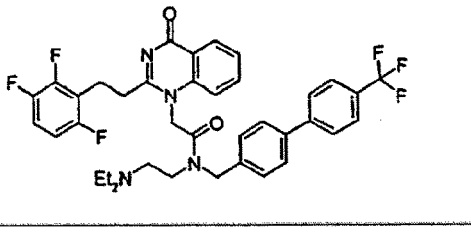
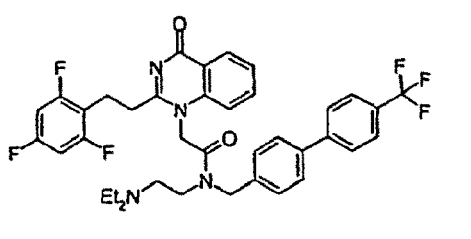
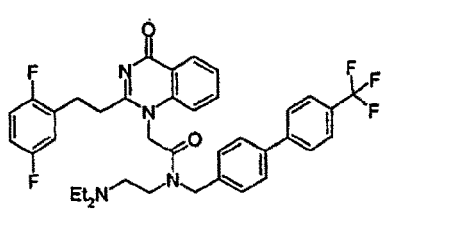
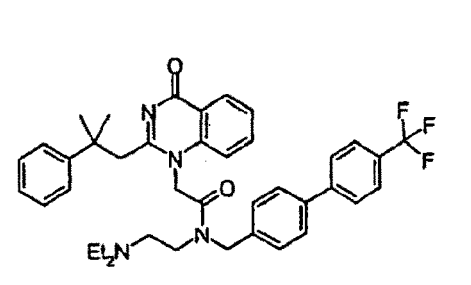
Nº	Precursores	Estructura	Nombre
5 Referencia 46	C33 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(4-fluorofenil)etil)-5,6-dimetil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirimidin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
15 47	C36 + D5		<i>N</i> -Metil-2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
25 48	C36 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
35 49	C37 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
45 50	C72 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(4-fluorofenil)etil)-5-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -tieno[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
55 51	C40 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-[2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -tieno[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-1-il]- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

ES 2 317 949 T3

N°	Precusores	Estructura	Nombre
52	C44 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3-ciano-4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
53	C45 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
54	C46 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,6-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
55	C47 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
56	C48 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3,4-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
57	C49 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

ES 2 317 949 T3

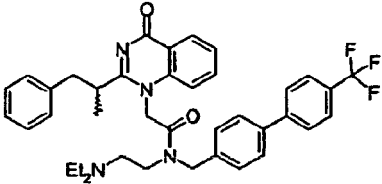
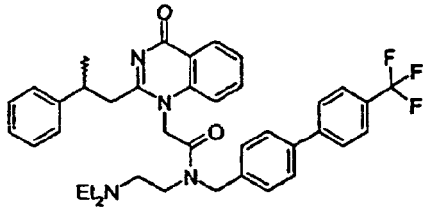
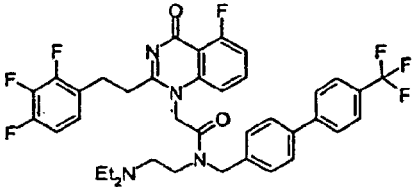
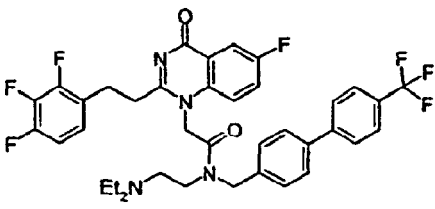
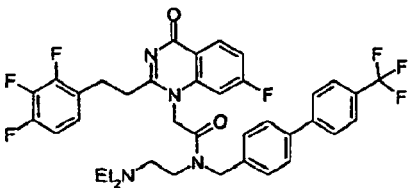
Nº	Precursores	Estructura	Nombre
58	C50 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
59	C69 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(4-fluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
60	C52 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
61	C53 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3,5-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
62	C54 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,4,5-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
63	C55 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3,4,5-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

N°	Precursores	Estructura	Nombre
64	C56 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(3-cianofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
65	C57 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3,6-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
66	C58 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,4,6-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
67	C71 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,5-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
68	C59 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2-metil-2-fenilpropil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

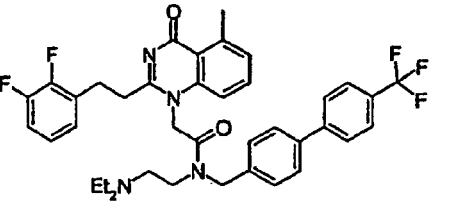
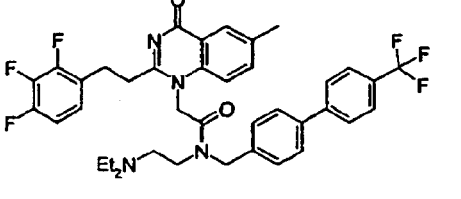
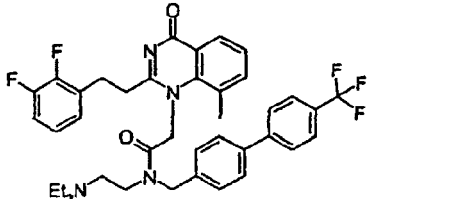
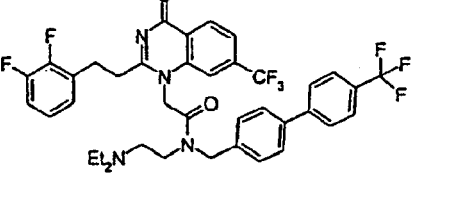
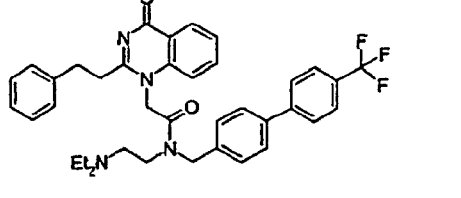
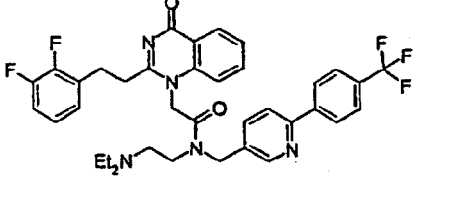
60

65

ES 2 317 949 T3

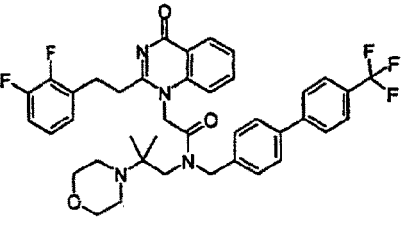
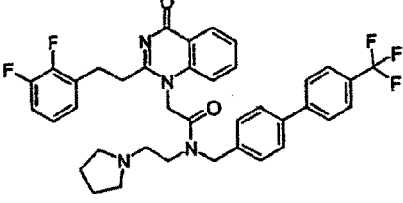
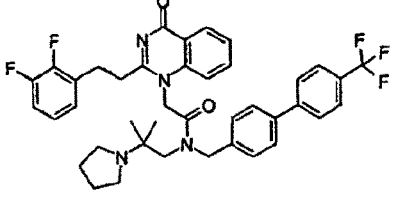
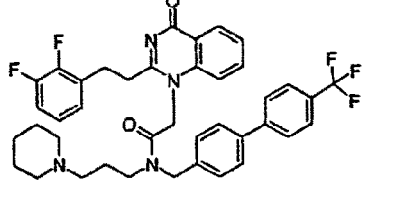
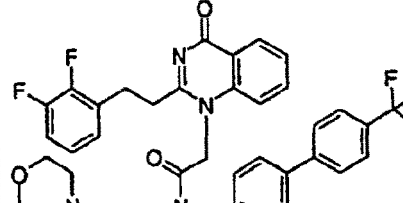
Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 69	C60 + D4		(+/-)- Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(1-metil-2-feniletil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
15 70	C70 + D4		(+/-)- Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-fenilpropil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
25 71	C61 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-5-fluoro-2-(2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
35 72	C62 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-6-fluoro-2-(2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40 45 50 55 73	C63 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-7-fluoro-2-(2-(2-(2,3,4-trifluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

ES 2 317 949 T3

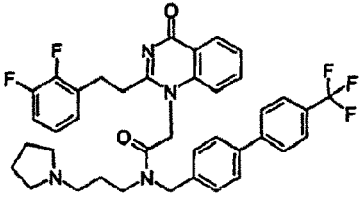
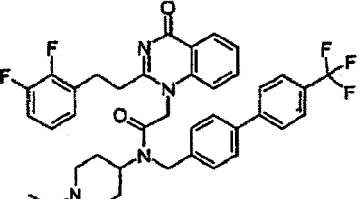
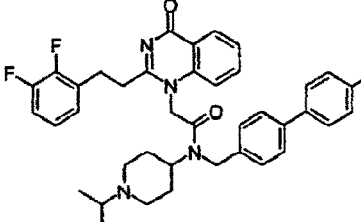
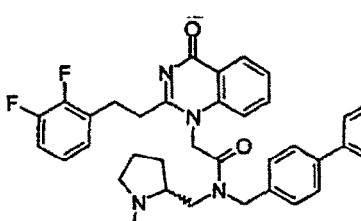
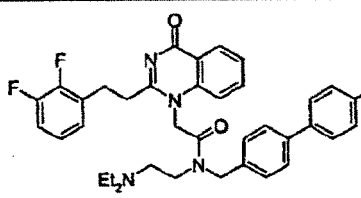
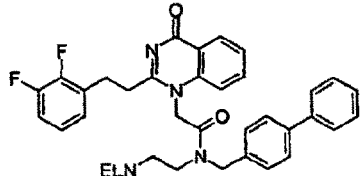
Nº	Precusores	Estructura	Nombre
74	C64 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-5-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
75	C65 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-6-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
76	C66 + D4		<i>N</i> -(2-(dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-8-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
77	C67 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-trifluorometil-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
78	C68 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilaminoetil)-2-(2-(2-fenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
79	C43 + D71		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(2-(4'-trifluorometilfenil)pirid-5-ilmetil)acetamida

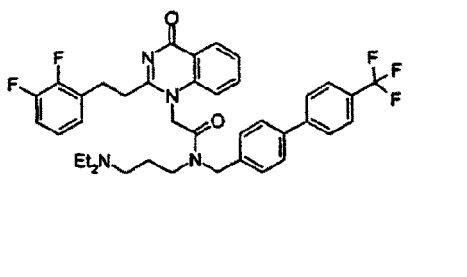
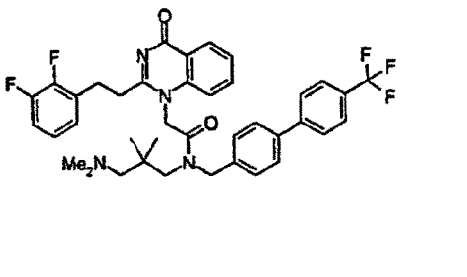
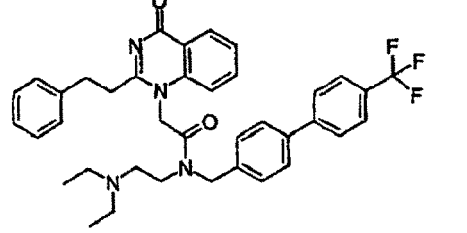
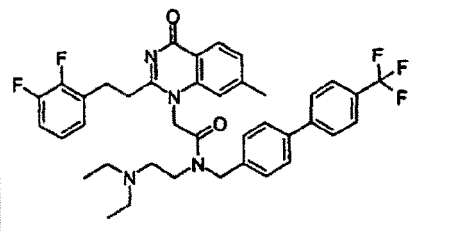
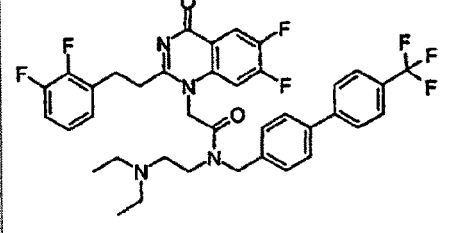
Nº	Precursores	Estructura	Nombre
5 10 15	80 C43 + D3		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
20 25	81 C43 + D32		Bitartrato de <i>N</i> -(2-piperidin-1-ilet)il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorobifenil-4-ilmetil)acetamida
30 35	82 C43 + D33		<i>N</i> -(2-( <i>N</i> -Etil- <i>t</i> -butoxicarbonilamino)etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40 45	83 C43 + D34		Bitartrato de <i>N</i> -(2-etilamino-2-metilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
50 55 60	84 C43 + D35		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(diethylamino)-2-metilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 10 15	85 C43 + D36		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dimetilamino)-2-metilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
20 25	86 C43 + D37		<i>N</i> -(2-(isopropilamino)-2-metilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
30 35	87 C43 + D38		<i>N</i> -(2-( <i>t</i> -Butilamino)etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40 45	88 C43 + D39		<i>N</i> -(2-(Piperidin-1-il)-2-metilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
50 55 60	89 C43 + D40		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(morfolin-4-il)etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

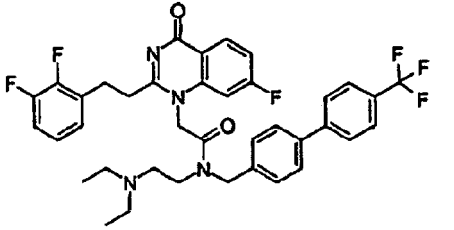
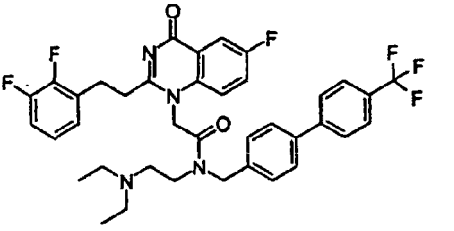
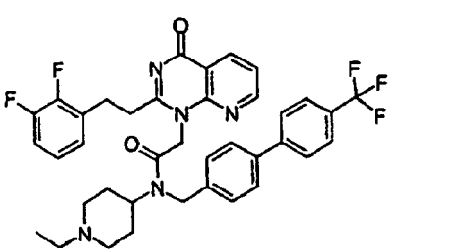
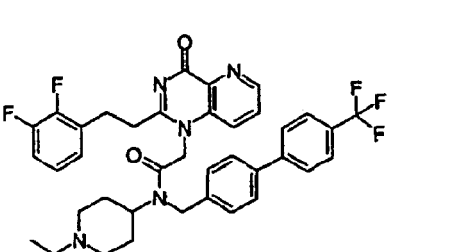
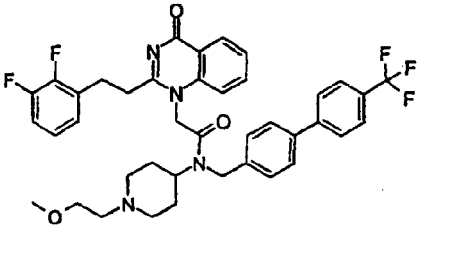
Nº	Precursores	Estructura	Nombre
90	C43 + D41		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(morfolin-4-il)-2-metilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
91	C43 + D42		<i>N</i> -(2-(Pirrolidin-1-il)etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
92	C43 + D43		<i>N</i> -(2-(Pirrolidin-1-il)-2-metilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
93	C43 + D44		Bitartrato de <i>N</i> -(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
94	C43 + D45		Bitartrato de <i>N</i> -(3-(morfolin-4-il)propil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
5 10 15	95 C43 + D46		Bitartrato de <i>N</i> -(3-(pirrolidin-1-il)propil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
20 25	96 C43 + D47		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
30 35	97 C43 + D48		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40 45	98 C43 + D49		(±)- Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
50 55	99 C43 + D50		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilamino)etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-pentilbifenil-4-ilmetil)acetamida
60 65	100 C43 + D51		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilamino)etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(bifenil-4-ilmetil)acetamida

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 10 15	101 C43 + D53		Bitartrato de <i>N</i> -(3-(dietilamino)propil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
20 25	102 C43 + D54		<i>N</i> -(2,2-Dimetil-3-(dimetilamino)propil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
30 35	103 C68 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-feniletil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40 45	105 C75 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
50 55	106 C76 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-6,7-difluoro-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

ES 2 317 949 T3

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 10	107 C77 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-7-fluoro-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
15 20	108 C78 + D4		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-6-fluoro-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
25 30	109 C35 + D47		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
35 40	110 C80 + D47		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[3,2- <i>d</i> ]pirimidin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
45 50 55	111 C43 + D80		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

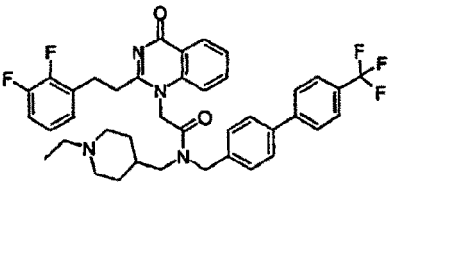
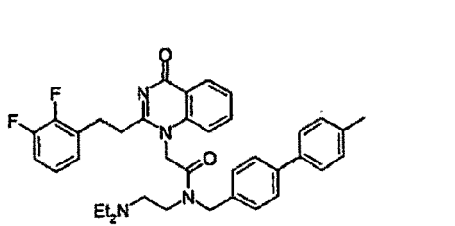
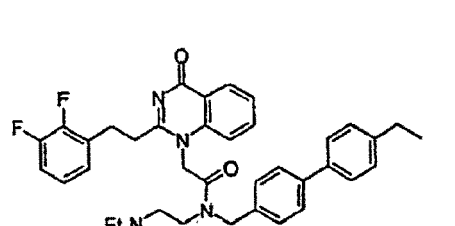
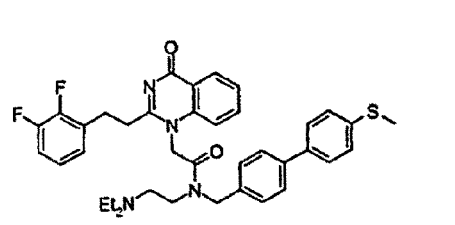
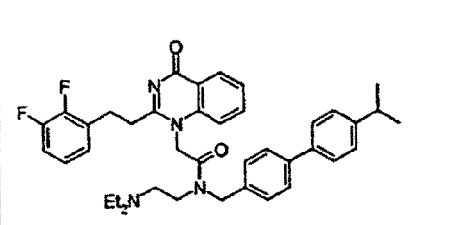
60

65

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
112	C43 + D97		Bitartrato de <i>N</i> -(4-(pirrolidin-1-il)butil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
113	C43 + D5		<i>N</i> -Metil-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
114	C43 + D78		<i>N</i> -Metil-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(5-(4-trifluorometilfenil)pirid-2-ilmetil)acetamida
115	C43 + D67		Bitartrato de <i>N</i> -(2-(dietilamino)etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(2-(4-trifluorometilfenil)pirimid-5-ilmetil)acetamida
116	C43 + D55		Bitartrato de <i>N</i> -(3-(pirrolidin-1-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

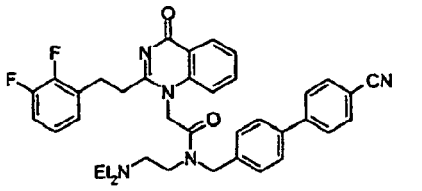
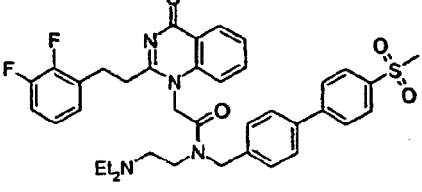
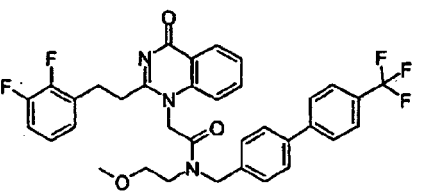
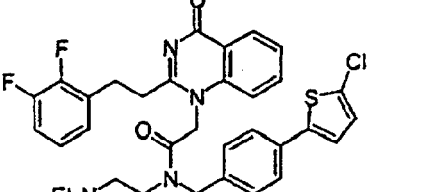
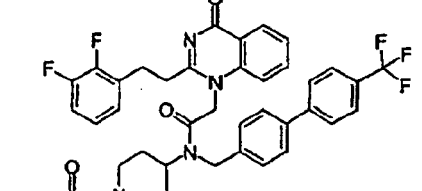
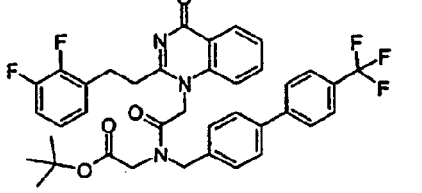
ES 2 317 949 T3

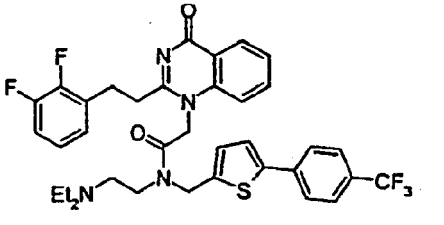
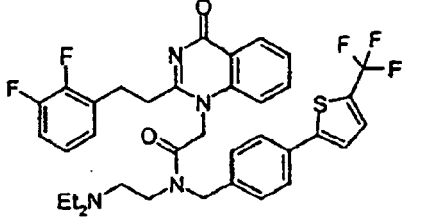
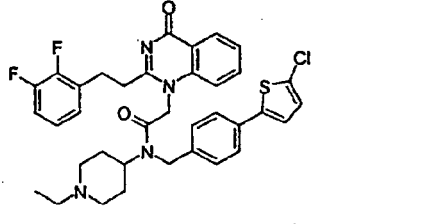
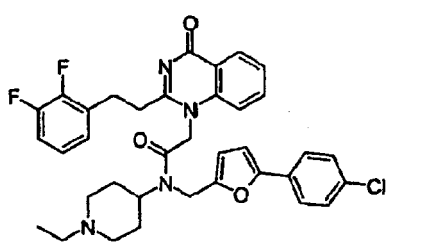
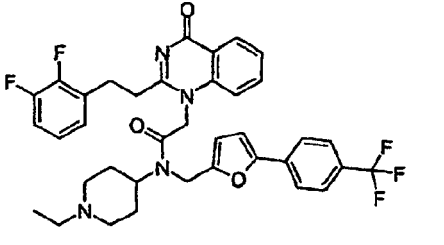
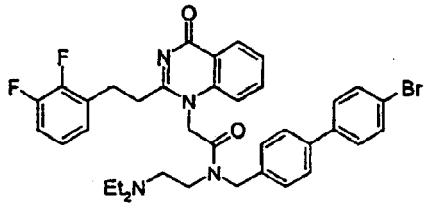
Nº	Precursores	Estructura	Nombre
5 10 15	117 C43 + D56		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-ilmetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
20 25	118 C43 + D57		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-metilbifenil-4-ilmetil)acetamida
30 35	119 C43 + D58		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-etilbifenil-4-ilmetil)acetamida
40 45	120 C43 + D59		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-metiltiobifenil-4-ilmetil)acetamida
50 55	121 C43 + D60		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-(prop-2-il)bifenil-4-ilmetil)acetamida

60

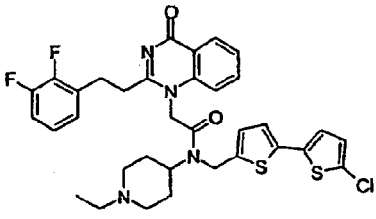
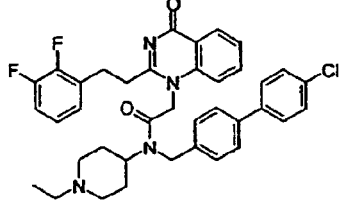
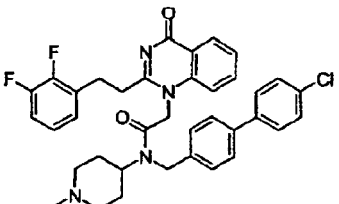
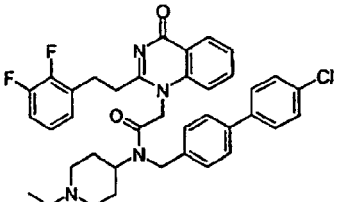
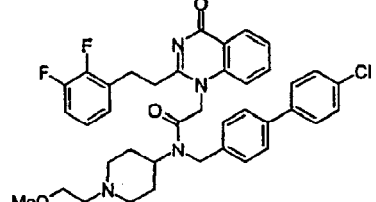
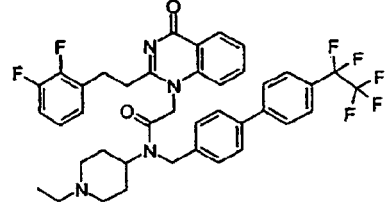
65

ES 2 317 949 T3

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 10	122 C43 + D61		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-cianobifenil-4-ilmetil)acetamida
15 20	123 C43 + D62		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-metilsulfonilbifenil-4-ilmetil)acetamida
25 30	124 C43 + D64		<i>N</i> -(2-Metoxietil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
35 40	125 C43 + D68		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4-(2-clorotien-5-il)fenilmetil)acetamida
45 50	126 C43 + D81		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etoxicarbonilmetilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
55 60	127 C43 + D65		<i>N</i> -( <i>t</i> -Butoxicarbonilmetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

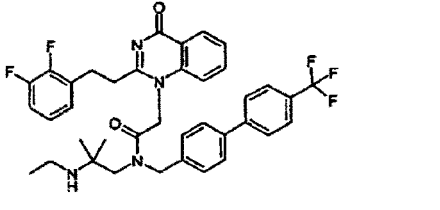
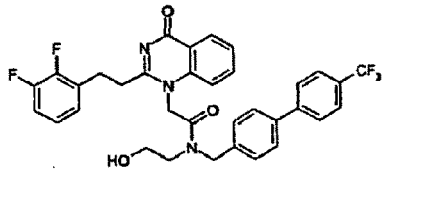
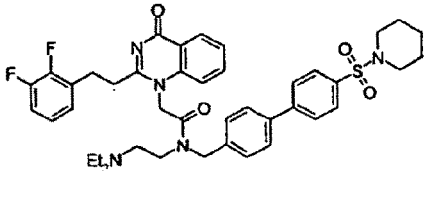
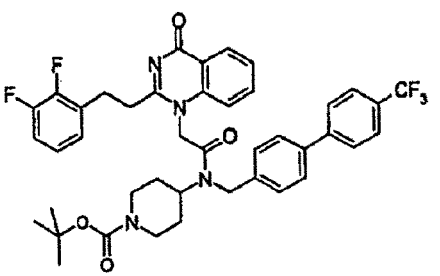
Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 10	128 C43 + D69		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(2-(4-trifluorometilfenil)tien-5-ilmetil)acetamida
15 20	129 C43 + D70		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4-(2-trifluorometiltien-5-il)fenilmetil)acetamida
25 30	130 C43 + D72		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4-(2-clorotien-5-il)fenilmetil)acetamida
35 40	131 C43 + D73		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(2-(4-clorofenil)fur-5-ilmetil)acetamida
45 50	132 C43 + D74		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(2-(4-trifluorometilfenil)fur-5-ilmetil)acetamida
55 60	133 C43 + D63		Bitartrato de <i>N</i> -(2-dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-bromobifenil-4-ilmetil)acetamida

ES 2 317 949 T3

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
5 10	C43 + D75		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(2-(2-clorotien-5-il)tien-5-ilmetil)acetamida
15 20	C43 + D82		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
25 30	C43 + D83		<i>N</i> -(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
35 40	C43 + D84		Bitartrato de <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
45 50	C43 + D85		Bitartrato de <i>N</i> -(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-clorobifenil-4-ilmetil)acetamida
55 60	C43 + D76		Bitartrato de <i>N</i> -(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4 <i>H</i> -quinazolin-1-il)- <i>N</i> -(4'-pentafluoroetilbifenil-4-ilmetil)acetamida

65

ES 2 317 949 T3

Nº	Precusores	Estructura	Nombre
5 10	140 C43 + D34		N-(2-Etilamino-2-metilprop-1-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
15 20	141 C43 + N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-trifluorometilfenil)encilamina (WO 00/66567)		N-(2-Hidroxi-etil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
25 30	142 C43 + D96		N-(2-Dietilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4'-(piperidin-1-il)sulfonyl)bifenil-4-ilmetil)acetamida
35 40	143 C43 + D95		N-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

45

50

55

60

65

## ES 2 317 949 T3

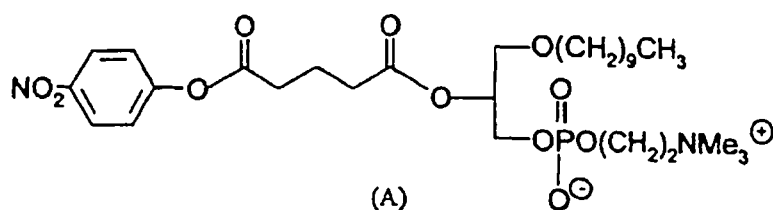
Los siguientes compuestos se prepararon por el método del Compuesto Intermedio C2:

Nº	Precursores	Estructura	Nombre
144	E127		N-(Hidroxicarbonilmetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
145	E143		N-(Piperidin-4-il)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida
146	E82		Bitartrato de N-(2-etilaminoetil)-2-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4H-quinazolin-1-il)-N-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida

### Datos biológicos

#### 1. Búsqueda para detectar inhibición de Lp-PLA<sub>2</sub>

La actividad enzimática se determinó midiendo la tasa de conversión del sustrato artificial (A) a 37°C en tampón HEPES 50 mM (ácido N-2-hidroxiethylpiperazin-N'-2-etanosulfónico) que contenía NaCl 150 mM, pH 7,4.



Los ensayos se realizaron en placas de titulación de 96 pocillos.

La LpPLA<sub>2</sub> recombinante se purificó a homogeneidad a partir de células Sf9 infectadas con baculovirus, usando una columna de quelación con zinc, cromatografía de afinidad en sefarosa azul y una columna de intercambio aniónico. Después de la purificación y ultra-filtración, la enzima se almacenó a una concentración de 6 mg/ml a 4°C. Las placas de ensayo del compuesto o vehículo más el tampón se prepararon a un volumen de 170 µl usando robots automatizados. La reacción se inició mediante la adición de 20 µl del sustrato (A) 10x para proporcionar una concentración final de sustrato de 20 µM y 10 µl de enzima diluida a una concentración final de LpPLA<sub>2</sub> 0,2 nM.

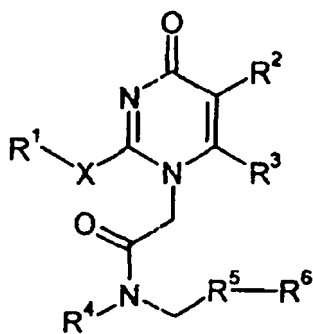
La reacción se siguió a 405 nm y 37°C durante 20 minutos usando un lector de placas con mezclado automático. La tasa de reacción se midió como la tasa de cambio de la absorbancia.

### Resultados

Los compuestos descritos en los Ejemplos se ensayaron como se describe anteriormente y presentaron valores de IC<sub>50</sub> en el intervalo de <0,1 a 200 nM.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

20 donde:

$R^1$  es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre alquilo $C_{(1-6)}$ , alcoxi $C_{(1-6)}$ , alquiltio $C_{(1-6)}$ , hidroxilo, halógeno, CN, y mono- a perfluoroalquilo $C_{(1-4)}$ ;

25  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo carbocíclico condensado de 5 ó 6 miembros; o

30  $R^2$  y  $R^3$  junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidona al que están unidos forman un anillo benzo o heteroarilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo $C_{(1-4)}$ , ciano, alcoxi $C_{(1-6)}$ , alquiltio $C_{(1-6)}$  ó mono- a perfluoroalquilo $C_{(1-4)}$ ;

35  $R^4$  es hidrógeno, alquilo $C_{(1-6)}$  que puede estar no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno,  $OR^7$ ,  $COR^7$ , carboxi,  $COOR^7$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^7COR^8$ , mono- ó di-(hidroxialquilo $C_{(1-6)}$ ) amino y N-hidroxialquilo $C_{(1-6)}$ -N-alquilamino $C_{(1-6)}$ ; o

40  $R^4$  es Het-alquilo $C_{(0-4)}$  donde Het es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que comprende N y opcionalmente O ó S, y donde N puede estar sustituido con  $COR^7$ ,  $COOR^7$ ,  $CONR^9R^{10}$ , ó alquilo $C_{(1-6)}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno,  $OR^7$ ,  $COR^7$ , carboxi,  $COOR^7$ ,  $CONR^9R^{10}$  ó  $NR^9R^{10}$ ;

45  $R^5$  es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre alquilo $C_{(1-6)}$ , alcoxi $C_{(1-6)}$ , alquiltio $C_{(1-6)}$ , arilalcoxi $C_{(1-6)}$ , hidroxilo, halógeno, CN,  $COR^7$ , carboxi,  $COOR^7$ ,  $NR^7COR^8$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $NR^7SO_2R^8$ ,  $NR^9R^{10}$ , mono- a perfluoroalquilo $C_{(1-4)}$  y mono- a perfluoroalcoxi $C_{(1-4)}$ ;

50  $R^6$  es un anillo arilo o heteroarilo que está además opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre alquilo $C_{(1-18)}$ , alcoxi $C_{(1-18)}$ , alquiltio $C_{(1-6)}$ , alquilsulfonilo $C_{(1-6)}$ , arilalcoxi $C_{(1-6)}$ , hidroxilo, halógeno, CN,  $COR^7$ , carboxi,  $COOR^7$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $NR^7COR^8$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $NR^7SO_2R^8$ ,  $NR^9R^{10}$ , mono- a perfluoroalquilo $C_{(1-4)}$  y mono- a perfluoroalcoxi $C_{(1-4)}$ , ó alquilo $C_{(5-10)}$ ;

55  $R^7$  es hidrógeno o alquilo $C_{(1-12)}$ ;

$R^8$  es hidrógeno, Oalquilo $C_{(1-6)}$ , ó alquilo $C_{(1-12)}$ ;

60  $R^9$  y  $R^{10}$ , que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona cada uno entre hidrógeno ó alquilo $C_{(1-12)}$ , ó  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, alquilo $C_{(1-4)}$ , alquilcarboxi $C_{(1-4)}$ , arilo, o aralquilo; y

65 X es alquilenos $C_{(2-4)}$ , opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y etilo, ó  $CH=CH$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 donde  $R^1$  es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo $C_{(1-6)}$ , trifluorometilo, alcoxi $C_{(1-6)}$ .

65 3. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 ó 2 donde  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en 2-(dietilamino)etilo, 1-etilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo ó 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo.

## ES 2 317 949 T3

4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R<sup>5</sup> es fenilo o tienilo.

5 5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4 ó R<sup>6</sup> es tienilo sustituido con trifluorometilo en la posición 5.

6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos forman un sustituyente 4-(fenil)fenilo ó 2-(fenil)piridinilo donde el anillo de fenilo alejado puede estar opcionalmente sustituido con halógeno o trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4.

7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde X es alquilenoc<sub>(2-4)</sub>.

15 8. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 2,3-difluoro; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo carbocíclico (ciclopentenilo) condensado de 5 miembros o un anillo benzo, pirido, tieno o pirazolo condensado; R<sup>4</sup> es 2-(dietilamino)etil, 1-etil-piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo ó 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo; R<sup>5</sup> es fenilo, tienilo o piridilo; R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con trifluorometilo en la posición 4, o tien-2-ilo sustituido con trifluorometilo en la posición 5; y X es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 2,3-difluoro; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono del anillo de pirimidina al que están unidos, forman un anillo pirido condensado; R<sup>4</sup> es 1-metilpiperidin-4-ilo ó 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos forman un 4-(fenil)fenilo donde el anillo fenilo alejado está sustituido con trifluorometilo, preferiblemente en la posición 4; y X es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 y según se nombra en uno cualquiera de los Ejemplos 1, 3 a 41, 45 y 47 a 146.

11. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

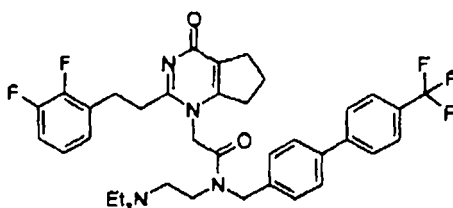
*N*-(1-metilpiperidin-4-ilo)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-1-il)-*N*-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida;

*N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo)-(2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-1-il)-*N*-(4-(4-trifluorometilfenil)fenil)metilacetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de bitartrato.

13. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que es *N*-(2-Dietilaminoetil)-2-[2-(2-(2,3-difluorofenil)etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrociclopentapirimidin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida



55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de bitartrato.

60 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

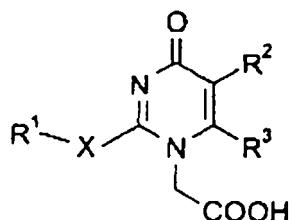
16. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para uso en terapia.

65 17. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar la aterosclerosis.

## ES 2 317 949 T3

18. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de la enzima Lp-PLA<sub>2</sub>.

19. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto ácido de fórmula (II):



(II)

donde X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria,

con un compuesto amino de fórmula (III):



donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se define anteriormente en la presente memoria; en condiciones de formación de amidas.