

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 954**

51 Int. Cl.:

C07D 239/54	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	C07D 491/08	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 409/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01910362 .1**

96 Fecha de presentación: **25.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1255738**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.11.2002**

54 Título: **Antagonistas del receptor de la hormona liberadora de ganodotropina y métodos relacionados con ellos**

30 Prioridad:
25.01.2000 US 177933 P
11.10.2000 US 239683 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC
10555 Science Center Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:
ZHU, Yun-Fei;
CHEN, Chen;
TUCCI, Fabio C.;
GUO, Zhiqiang;
GROSS, Timothy D.;
ROWBOTTOM, Martin y
STRUTHERS, R. Scott

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 383 954 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

Antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina y métodos relacionados con ellos

DECLARACIÓN DE INTERÉS GUBERNAMENTAL

5 Una financiación parcial del trabajo descrito en la presente fue provista por el Gobierno de los Estados Unidos de América bajo la subvención N.º R43-HD38625 proporcionada por National Institutes of Health. El Gobierno de los Estados Unidos puede tener ciertos derechos sobre esta invención.

CAMPO TÉCNICO

10 Esta invención se refiere en general a antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y a métodos de tratamiento de trastornos por administración de tales antagonistas a un animal de sangre caliente que lo necesite.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), también conocida como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), es un decapeptido (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) que desempeña un papel importante en la reproducción humana. La GnRH se libera del hipotálamo y actúa sobre la glándula pituitaria para estimular la biosíntesis y la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de folículos (FSH). La LH liberada de la glándula pituitaria es responsable de la regulación de la producción de esteroides gonadales tanto en machos como en hembras, mientras que la FSH regula la espermatogénesis en machos y el desarrollo folicular en hembras.

20 Debido a su importancia biológica, los antagonistas y agonistas sintéticos de GnRH han sido el foco de considerable atención, en particular en el contexto de cáncer de próstata, cáncer de mama, endometriosis, leiomioma uterino y pubertad precoz. Por ejemplo, los agonistas peptídicos de GnRH, tales como leuprorelina (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt), se han usado para tratar tales condiciones. Estos agonistas parecen funcionar en la unión con el receptor de GnRH en las gonadotropinas de la pituitaria, induciendo así la síntesis y la liberación de las gonadotropinas. La administración crónica de agonistas de GnRH agota las gonadotropinas y posteriormente regula el receptor hacia abajo, dando como resultado la supresión de hormonas esteroides después de cierto período de tiempo (por ejemplo, en el orden de las 2-3 semanas después del inicio de la administración crónica).

25 Por el contrario, se cree que los antagonistas de GnRH suprimen las gonadotropinas del inicio y, así, han recibido la mayor atención durante las últimas dos décadas. Hasta ahora, algunos de los obstáculos primarios para el uso clínico de tales antagonistas han sido su biodisponibilidad relativamente baja y los efectos colaterales adversos causados por la liberación de histamina. Sin embargo, se han informado varios antagonistas peptídicos con bajas propiedades de liberación de histamina, a pesar de que hayan tenido que suministrarse por medio de vías de suministro sostenidas (tales como inyección subcutánea o pulverización intranasal) debido a una limitada biodisponibilidad.

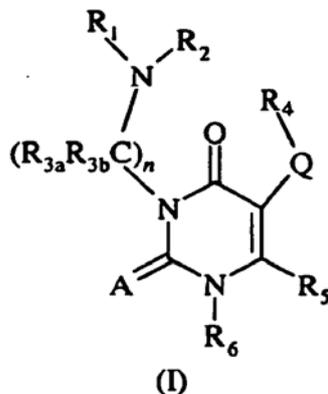
30 En vistas de las limitaciones asociadas con los antagonistas peptídicos de la GnRH, se han propuesto una cantidad de compuestos no peptídicos. Por ejemplo, Cho et al. (J. Med. Chem. 41:4190-4195, 1998) revela tieno[2,3-*b*]piridin-4-onas para usar como antagonistas del receptor de GnRH; las patentes U. S. Nros. 5.780.437 y 5.849.764 enseñan indoles sustituidos como antagonistas del receptor de GnRH (tal como publican los documentos PCT WO 97/21704, 98/55479, 98/55470, 98/55116, 98/55119, 97/21707, 97/21703 y 97/21435); la PCT publicada WO 96/38438 recela diazepinas tricíclicas como antagonistas del receptor de GnRH; las PCT publicadas WO 97/14682, 97/14697 y 99/09033 revelan derivados de quinolina y tienopiridina como antagonistas de GnRH; las PCT publicadas WO 97/44037, 97/44041, 97/44321 y 97/44339 enseñan quinolin-2-onas sustituidas como antagonistas del receptor de GnRH; y la PCT publicada WO 99/33831 revela ciertos compuestos bicíclicos con contenido de nitrógeno fusionados sustituidos con fenilo como antagonistas del receptor de GnRH.

35 El documento US 5.859.014 se refiere a derivados de pirimidindiona, pirimidintrona, triazindiona y tetrahidroquinazolindiona como antagonista del receptor alfa₁-adrenérgico. El documento WO 96/24597 describe derivados de tienopirimidina. El documento WO 00/69833 se refiere a arilo y heteroariluracilos policíclicos sustituidos como agentes anticoagulantes. El documento WO 00/29386 revela derivados de pirimidindiona para usar como antagonista del adrenoceptor alfa 1a.

40 Si bien se han realizado significativos avances en este campo, aún queda una necesidad en la técnica de efectos antagonistas del receptor de GnRH de moléculas pequeñas. También hay una necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan tales antagonistas del receptor de GnRH, así como métodos que se refieran a su uso para tratar, por ejemplo, condiciones relacionadas con la hormona sexual. La presente invención cumple con estas necesidades y proporciona otras ventajas asociadas.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

Brevemente, esta invención se refiere generalmente a antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), así como a métodos para su preparación y al uso y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Más específicamente, los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención son compuestos que tienen la siguiente estructura general (I):



5 incluyendo sus estereoisómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, en donde A, Q, R₁, R₂, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R₅, R₆ y n son como se definen más abajo.

10 Los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención tienen una utilidad respecto de un amplio rango de aplicaciones terapéuticas y se pueden usar para tratar una variedad de condiciones relacionadas con la hormona sexual tanto en hombres como en mujeres, así como un mamífero en general (también mencionado en la presente como un "sujeto"). Por ejemplo, tales condiciones incluyen endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad de ovario poliquístico, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasia dependiente de esteroides gonadales tales como cánceres de próstata, mama y ovario, adenomas gonadotróficos de la pituitaria, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia benigna de próstata, anticoncepción e infertilidad (por ejemplo, terapia reproductiva asistida tal como fertilización in vitro). Los compuestos de esta invención también son de utilidad como un adyuvante del tratamiento de la deficiencia de la hormona de crecimiento y corta estatura y para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. Los compuestos también son de utilidad en combinación con andrógenos, estrógenos, progesteronas y antiestrógenos y antiprogéstógenos para el tratamiento de endometriosis, fibroides y en la anticoncepción, así como en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor de renina para el tratamiento de fibroides uterinos. Además, los compuestos se pueden usar en combinación con bisfosfonatos y otros agentes para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de calcio, fosfato y huesos y en combinación con estrógenos, progesteronas y/o andrógenos para la prevención o el tratamiento de pérdida ósea o síntomas hipogonadales tales como irrupciones de calor durante la terapia con un antagonista de GnRH.

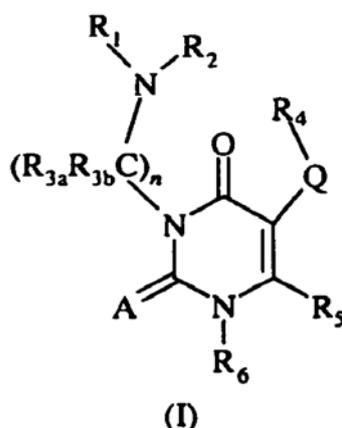
25 Los métodos de esta invención incluyen la administración de una cantidad efectiva de un antagonista del receptor de GnRH, con preferencia, en forma de una composición farmacéutica, a un mamífero que lo necesita. Así, el otra forma de realización más, se revelan composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios antagonistas del receptor de GnRH de esta invención en combinación con un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Estos y otros aspectos de la invención serán obvios en referencia a la siguiente descripción detallada. Para esta finalidad, se establecen diversas referencias en la presente que describen con mayor detalle cierta información de fondo, procedimiento, compuestos y/o composiciones.

El problema de la presente invención se resuelve sobre la base de las reivindicaciones 1 a 48.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 Tal como se mencionó con anterioridad, la presente invención se refiere en general a compuestos de utilidad como antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Los compuestos de la presente invención tienen la siguiente estructura (I):



incluyendo sus estereoisómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

Q es un enlace directo;

A es O, S o NR₇;

5 n es 2, 3 ó 4;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, -C(R_{1a})(=NR_{1b}) o -C(NR_{1a}R_{1c})(=NR_{1b}); o

10 R₁ y R₂, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclo o un anillo heterociclo sustituido;

R_{3a} y R_{3b} son iguales o diferentes y, en cada aparición, son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilamino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, -COOR₁₄ o -CONR₁₄R₁₅; o

15 R_{3a} y R_{3b}, tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo homocíclico, anillo homocíclico sustituido, anillo heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido; o

R_{3a} y R_{3b}, tomados juntos, forman =NR_{3c}; o R_{3a} y el carbono al que está unido tomados juntos con R₁ y el nitrógeno al que está unido forman un anillo heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido;

R₄ es arilo sustituido o heterociclo;

20 R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilamino, ciano o nitro;

R₆ es alquilo superior, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R₇ es hidrógeno, -SO₂R₁₁, ciano, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

25 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{3c}, R_{8a}, R_{8b}, R₉, R_{9a}, R_{10a}, R_{10b}, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son iguales o diferentes y, en cada aparición, son, de modo independiente, hidrógeno, acilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; o

30 R_{1a} y R_{1b}, R_{8a} y R_{8b}, R_{10a} y R_{10b}, R₁₂ y R₁₃ o R₁₄ y R₁₅ tomados juntos con el átomo o los átomos a los que están unidos forman un anillo homocíclico, anillo homocíclico sustituido, anillo heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido.

Tal como se usan en la presente, los términos anteriores tienen los siguientes significados:

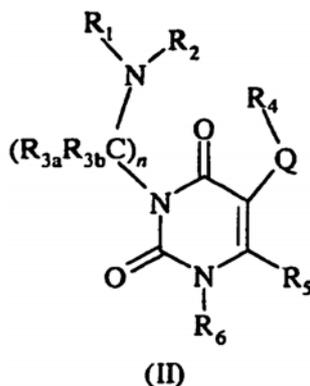
35 "Alquilo" implica un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, insaturado o saturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que la expresión "alquilo inferior" tiene el mismo significado que alquilo, pero contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilo superior" tiene el mismo significado que alquilo, pero contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los alquilos representativos de cadena lineal saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo; mientras que los alquilos

- ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo e isopentilo. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los alquilos cíclicos también se mencionan en la presente como "homociclos" o "anillos homocíclicos". Los alquilos insaturados contienen al menos un enlace doble o triple entre átomos de carbono adyacentes (mencionados como un "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente). Los alquenilos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo; mientras que los alquinilos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo.
- 5 "Ariilo" implica un resto carbocíclico aromático tales como fenilo o naftilo.
- "Ariilalquilo" implica un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado con un resto de ariilo, tales como bencilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{fenilo}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{fenilo}$, $-\text{CH}(\text{fenilo})_2$.
- 15 "Heteroarilo" implica un anillo heterociclo aromático de 5 a 10 miembros y tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillos tanto monocíclicos como bicíclicos. Los heteroarilos representativos son furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.
- 20 "Heteroarilalquilo" implica un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado por un resto de heteroarilo, tales como $-\text{CH}_2\text{piridinilo}$, $-\text{CH}_2\text{pirimidinilo}$.
- "Heterociclo" (también mencionado en la presente como un "anillo heterocíclico") implica un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que es saturado, insaturado o aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores están fusionados con un anillo benceno. El heterociclo se puede unir por medio de un heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos tal como se definió con anterioridad. Así, además de los heteroarilos enumerados con anterioridad, los heterociclos también incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo.
- 25 "Heterocicloalquilo" implica un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno del alquilo reemplazado con un heterociclo, tal como $-\text{CH}_2\text{morfolinilo}$.
- 30 "Homociclo" (también mencionado en la presente como "anillo homocíclico") implica un anillo carbocíclico saturado o insaturado (pero no aromático) que contiene de 3-7 átomos de carbono, tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclohexeno y similares.
- 35 El término "sustituido" tal como se usa en la presente implica cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, ariilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, homociclo, heterociclo y/o heterocicloalquilo), en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente. En el caso de un sustituyentes de ceto (" $-\text{C}(=\text{O})-$ "), dos átomos de hidrógeno están reemplazados. Cuando uno o varios de los grupos anteriores están sustituidos, los "sustituyentes" dentro del contexto de la presente invención incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, ariilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, así como $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{NR}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OR}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{SOR}_a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_a$ y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$. Además, los sustituyentes anteriores también pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes anteriores, tales como el sustituyente alquilo sustituido, ariilo sustituido, arilalquilo sustituido, heterociclo sustituido o heterocicloalquilo sustituido. R_a y R_b en este contexto pueden ser iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, ariilo, ariilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.
- 50 "Halógeno" implica fluoro, cloro, bromo y yodo.
- "Haloalquilo" implica un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado con halógeno, como trifluorometilo.
- "Alcoxi" implica un resto de alquilo unido a través de un puente de oxígeno (es decir, $-\text{O}$ -alquilo) tales como metoxi, etoxi.
- 55 "Alquiltio" implica un resto de alquilo unido a través de un puente de azufre (es decir, $-\text{S}$ -alquilo) tales como metiltio, etiltio.

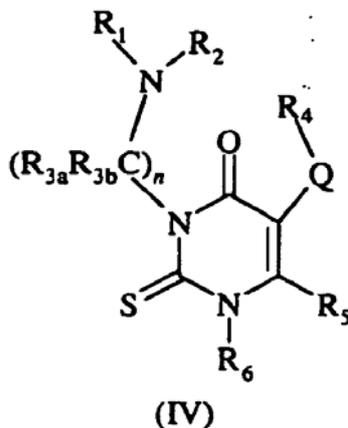
“Alquilsulfonilo” implica un resto de alquilo unido a través de un puente de sulfonilo (es decir, -SO₂-alquilo) tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo.

“Alquilamino” y “dialquilamino” significan uno dos restos de alquilo unidos a través de un puente de nitrógeno (es decir, -N-alquilo) tales como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y similares.

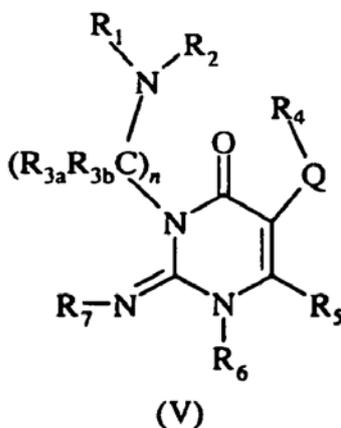
- 5 En una forma de realización de la presente invención, A es O y los antagonistas representativos del receptor de GnRH de la presente invención incluyen compuestos que tiene la siguiente estructura (II):



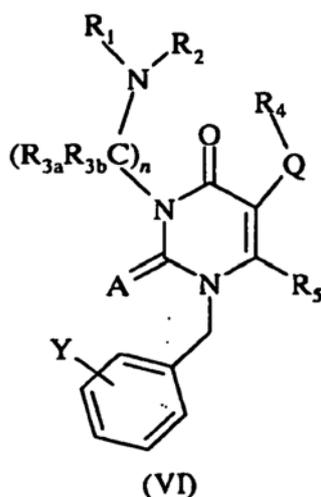
En otra forma de realización, A es S, cuando está representado por la siguiente estructura (IV):



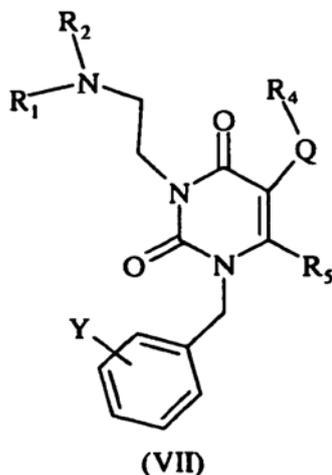
- 10 De modo similar, en otra forma de realización, A es NR₇, cuando está representado por la siguiente estructura (V):



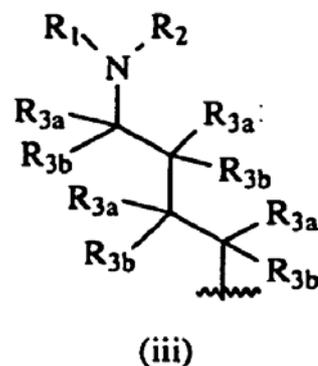
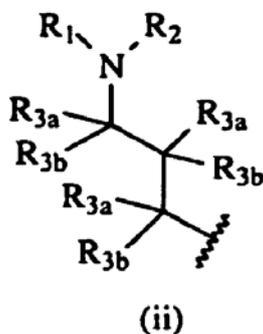
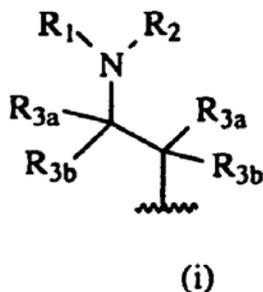
En otras formas de realización de la presente invención, R₆ es bencilo sustituido o no sustituido cuando está representado por la siguiente estructura (VI) (en donde Y representa uno o varios sustituyentes opcionales como se definió con anterioridad):



En una forma de realización más específica de la estructura (VI), A es O, n es 2 y cada aparición de R_{3a} y R_{3b} es H, cuando está representado por la siguiente estructura (VII):



- 5 Respecto del resto de " $R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})_n$ " de la estructura (I), n puede ser 2, 3 ó 4. Conforme a ello, este resto puede estar representado por la siguiente estructura (i) cuando n es 2, estructura (ii) cuando n es 3 y estructura (iii) cuando n es 3:



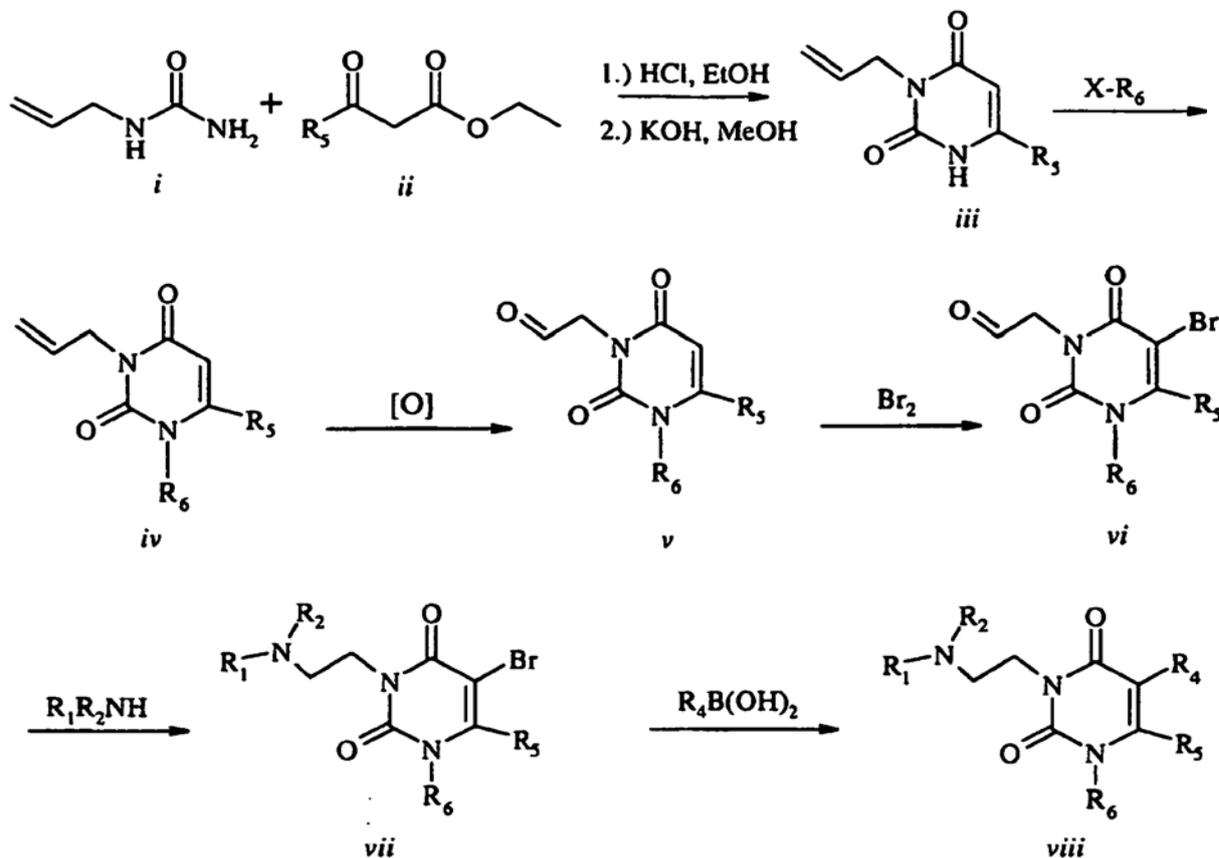
- 10 en donde cada aparición de R_{3a} y R_{3b} anteriores pueden ser iguales o diferentes y son como se definieron con anterioridad. Por ejemplo, cuando cada aparición de R_{3a} y R_{3b} en las estructuras (i), (ii) y (iii) es hidrógeno, el resto de " $R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})_n$ " tiene la estructura $R_1R_2N(CH_2)_2$, $R_1R_2N(CH_2)_3$ y $R_1R_2N(CH_2)_4$, respectivamente.

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de técnicas de síntesis orgánicas conocidas, incluyendo los métodos descritos con mayor detalle en los Ejemplos. Sin embargo en general, los compuestos de la estructura (I) anterior se pueden preparar por medio de los siguientes Esquemas de reacción. Específicamente, los compuestos de la estructura (I), en donde A es oxígeno, se pueden preparar por medio de los

Esquemas de reacción A a E. Los Esquemas de reacción F a K son apropiados para los compuestos de la estructura (I), en donde A es azufre o NR₇, así como cuando A es oxígeno. El Esquema de reacción L muestra condiciones para la conversión de tiouracilos (donde A es azufre) en formas de realización en las que A es NR₇. Todos los sustituyentes en los siguientes Esquemas de reacción son como se definen con anterioridad, a menos que se indique otra cosa.

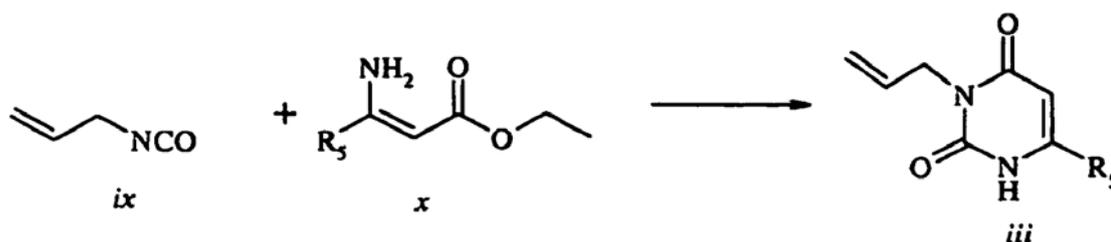
5

Esquema de reacción A



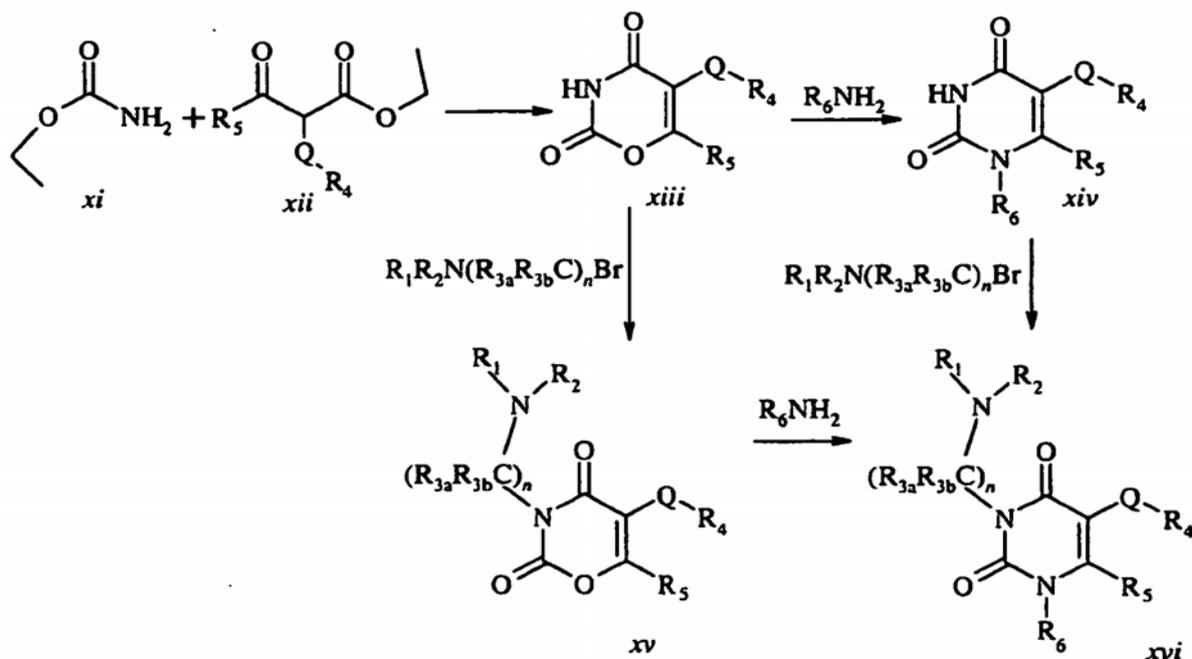
- 10 Alilurea (i) y acetoacetato sustituido (ii) se condensan en condiciones ácidas en un disolvente tal como etanol o DMF a 25 - 100 °C y luego se ciclan en condiciones fuertemente básicas para dar la 3-alil-2,4-pirimidindiona (iii) sustituida. El compuesto (iii) se puede modificar luego por alquilación con un haluro de alquilo apropiado (cuando X es halógeno) en un disolvente tales como DMF o etanol durante 1 hora a 2 días en presencia de una base tales como hidruro de sodio o fluoruro de tetrabutilamonio para obtener (iv). La oxidación de la funcionalidad alilo, usando tetróxido de osmio y/o peryodato de sodio en disolvente tal como THF y/o agua durante 1-24 horas, da aldehído (v).
- 15 La bromación de (v) usando bromo o n-bromosuccinimida en un disolvente como ácido acético o cloroformo durante 1-24 horas da como resultado el compuesto (vi) bromado. La aminación reductiva de (vi) con una amina apropiada usando un agente de reducción como triacetoxiborhidruro de sodio en un disolvente como dicloroetano a 0 - 100 °C durante 1-24 horas da (vii) que, cuando se acopla con un ácido borónico apropiado en un disolvente como etanol o tolueno a 25 - 150 °C durante 1-24 horas en presencia de un catalizador de Pd(0), da como resultado (viii).
- 20 Las dos etapas finales de la síntesis anterior también se pueden revertir, siendo el acoplamiento de Suzuki en esta instancia la penúltima etapa y la aminación reductiva, la etapa final. De modo alternativo, el compuesto (iii) se puede sintetizar por medio del procedimiento en el Ejemplo 2.

Esquema de reacción B



El compuesto (iii) del Esquema de reacción A1 también se puede sintetizar por condensación y ciclación de isocianato de alilo (viii) y éster de aminoalqueno (ix) apropiado como 3-aminocrotonato de etilo en un disolvente como tolueno o DMF a 25 - 100 °C durante 1-24 horas.

Esquema de reacción C

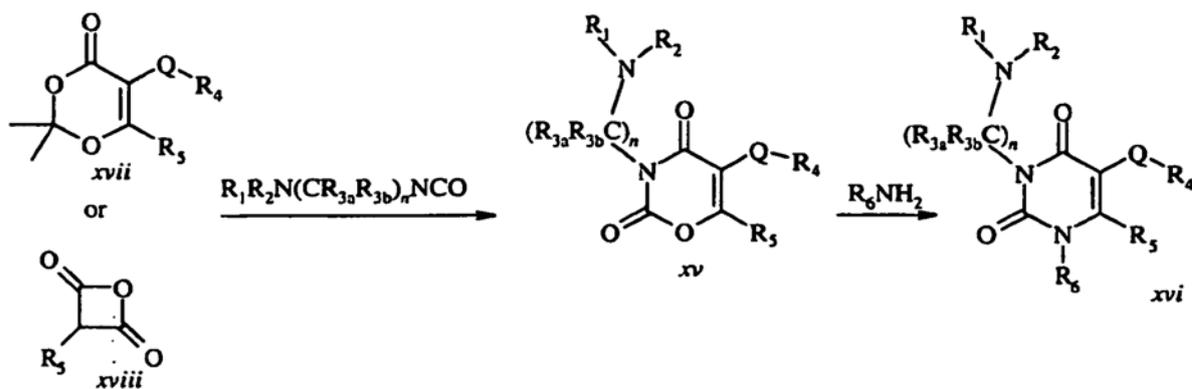


5

10

La ciclación de (xi) y (xii) en un disolvente tales como etanol o DMF de 25 a 150 °C durante 1 a 24 horas da como resultado oxazina (xiii). La aminación de (xiii) en un disolvente tales como DMF o etanol de 25 a 150 °C durante 1-24 horas dio el derivado de uracilo (xiv). La alquilación de (xiv) por un bromuro de alquilo apropiado en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hidróxido de sodio en un disolvente tal como THF o DMF de 0 a 100 °C durante 1-24 horas da como resultado uracilo sustituido (xvi). El orden del esquema de reacción se puede cambiar permitiendo que la oxazina (xiii) sea la primera en ser alquilada en las condiciones anteriores en (xv) seguido de aminación en el producto (xvi).

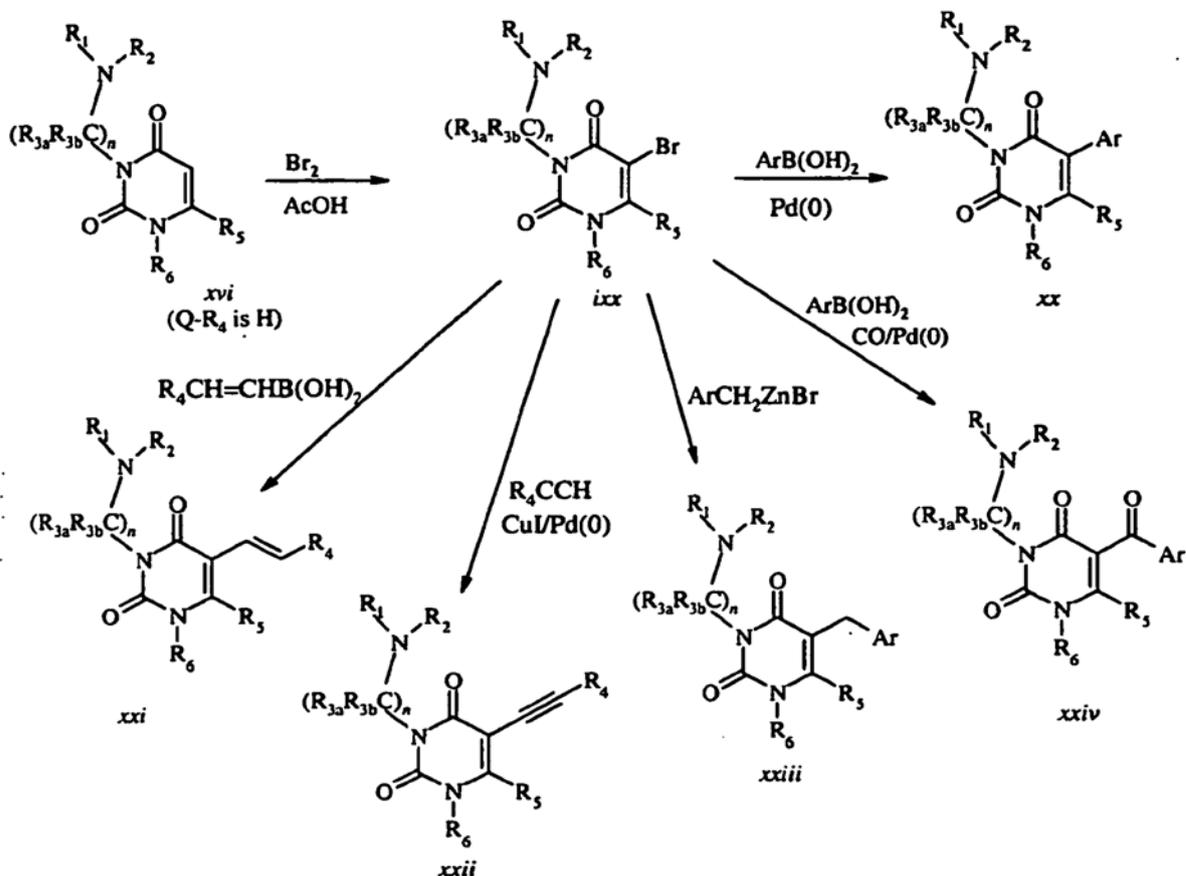
Esquema de reacción D



15

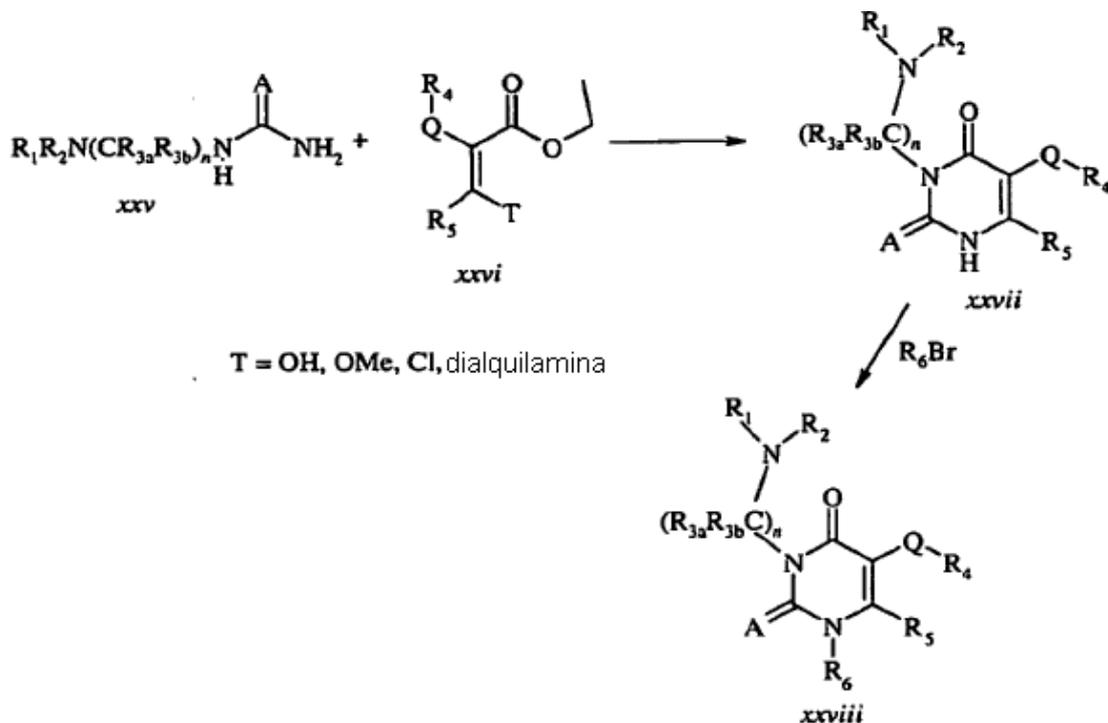
El compuesto (xvii) o (xviii) reacciona con un isocianato apropiadamente sustituido en un disolvente tales como tolueno o cloroformo de temperatura ambiente a 100 °C durante 1-24 horas como una síntesis alternativa en la oxazina intermediaria (xv). La aminación con una amina sustituida en un disolvente tales como DMF o etanol a una temperatura de 25 a 100 °C durante un periodo de 1-24 horas da como resultado el producto uracilo (xvi).

Esquema de reacción E



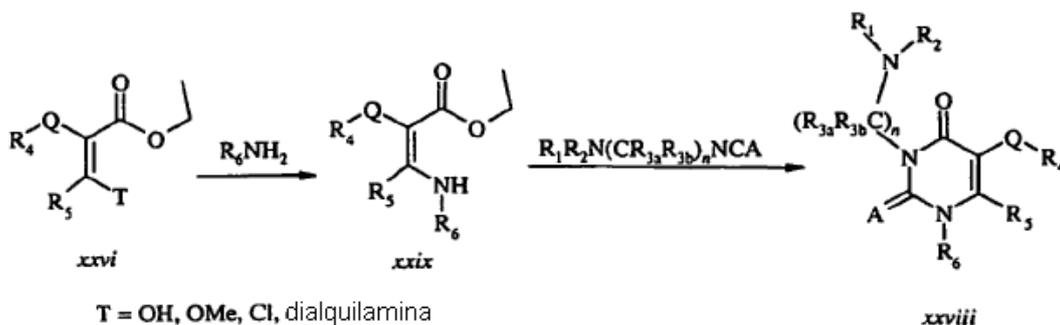
- El intermediario (xvi) se puede bromar usando un agente de bromación tales como N-bromosuccinimida o bromo en un disolvente tales como ácido acético o cloroformo de 0 a 100 °C durante un período de 1-24 horas para obtener compuesto de bromo (ixx). El compuesto de bromo se puede someter a diversas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con paladio. El compuesto (ixx) tomado en disolvente tales como etanol o THF bajo atmósfera de nitrógeno usando un catalizador apropiado de Pd(0) como tetrakis(trifenilfosfina) Pd(0), se puede hacer reaccionar durante 1-24 horas de 25 a 150 °C con un ácido arilborónico ($ArB(OH)_2$), donde Ar es arilo sustituido o heteroarilo para obtener el producto (xx) o con un ácido vinilborónico sustituido para dar el compuesto (xxi). El compuesto (ixx) tomado en disolvente tales como etanol o THF usando un catalizador de Pd(0) apropiado en presencia de monóxido de carbono y ácido borónico da (xxiv) después 1-24 horas de 0 a 150 °C. Nuevamente usando química de Pd(0), el compuesto (xxiii) se sintetiza en un disolvente tales como THF o dioxano de la alquilación de (ixx) con un reactivo de haluro metálico apropiado durante 1-24 horas de 0 a 150 °C. El compuesto (ixx) en presencia de un acetileno sustituido, catalizador de Pd(0), haluro de metal como CuI y base como trietilamina en un disolvente apropiado tales como acetonitrilo o DMF de 25 a 150 °C durante 1-24 horas da como resultado alquino (xxii). Alquíniluracilo (xxii) se puede reducir selectivamente en el alqueno usando un catalizador tales como paladio/ $BaSO_4$ bajo atmósfera de hidrógeno en disolvente tales como acetato de etilo o metanol para dar (xxi).

Esquema de reacción F



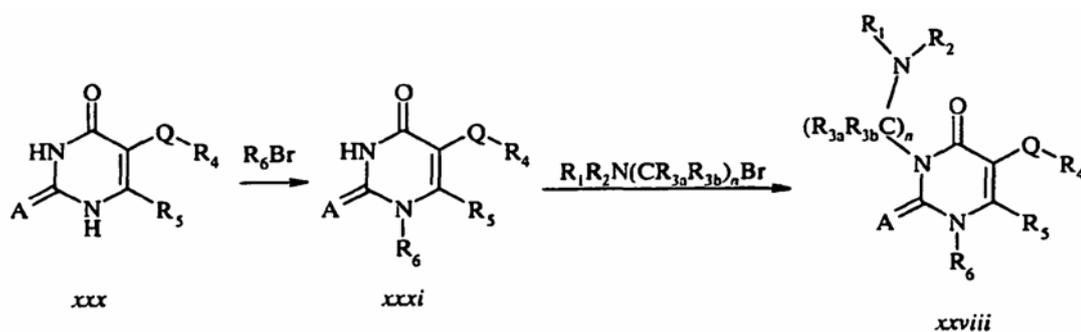
5 Éster vinílico (xxvi) y (xxv) se puede ciclar en un disolvente tales como DMF o EtOH de 25 a 150 °C durante 1-24 horas para dar (xxvii). La alquilación de (xxvii) con un alquilo o haluro de arilo apropiados en un disolvente tales como DMF o THF en presencia de una base tales como hidruro de sodio o hidróxido de sodio durante 1-24 horas de 0 a 150 °C da como resultado (xxviii).

Esquema de reacción G



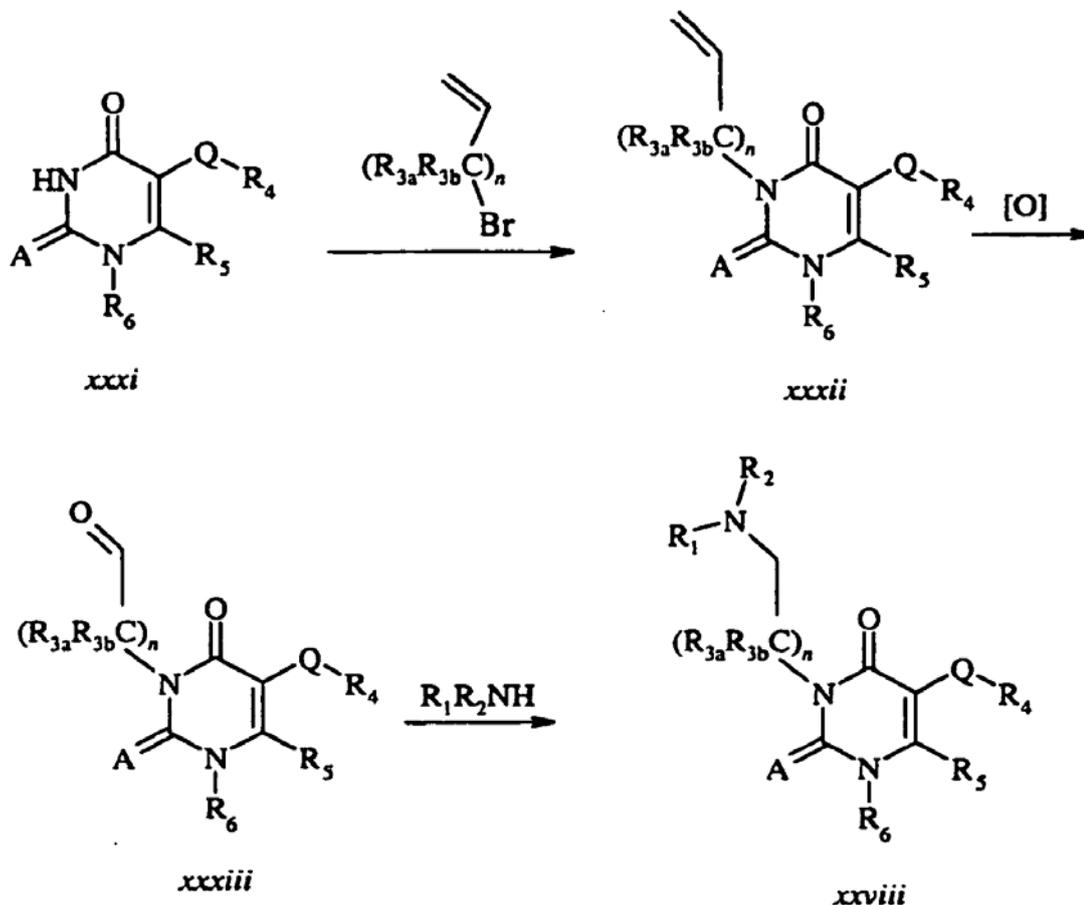
10 Éster vinílico (xxvi) se puede condensar con una amina sustituida en un disolvente tales como DMF o etanol de 25 a 150 °C durante 1-24 horas para dar (xxix). La ciclación de (xxix) con un isocianato, isotiocianato u otro compuesto apropiado en un disolvente tales como DMF, THF o dioxano, con o sin una base tales como epóxido de sodio o hidruro de sodio de 0 a 100 °C durante 1-24 horas da como resultado el producto (xxviii).

Esquema de reacción H



El compuesto (xxx) se puede alquilar por medio de un haluro de alquilo apropiado en presencia de una base tales como hidruro de sodio o hidróxido de sodio en un disolvente tales como THF o DMF de 0 a 50 °C durante 1-24 horas para dar (xxxi), que bajo otra alquilación por un segundo haluro de alquilo da como resultado el producto (xxxii).

Esquema de reacción I

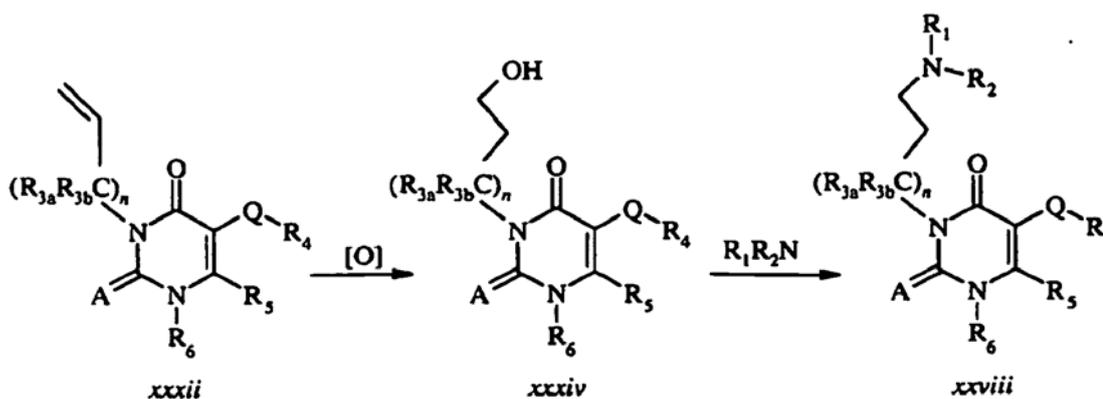


5

10

El compuesto (xxxii) se puede oxidar en el alcohol (xxxiv) primero por hidrobromación con un complejo de borano en un disolvente tales como THF seguido de oxidación con ozono o peróxido de hidrógeno en un disolvente tales como THF y/o agua durante 1-24 horas de 0 a 100 °C para dar el alcohol (xxxiv). La aminación reductiva de (xxxiii) con una amina apropiada usando un agente de reducción tales como cianoborhidruro de sodio en un disolvente tales como dicloroetano o acetonitrilo de 0 a 100 °C durante 1-24 horas da como resultado (xxviii).

Esquema de reacción J

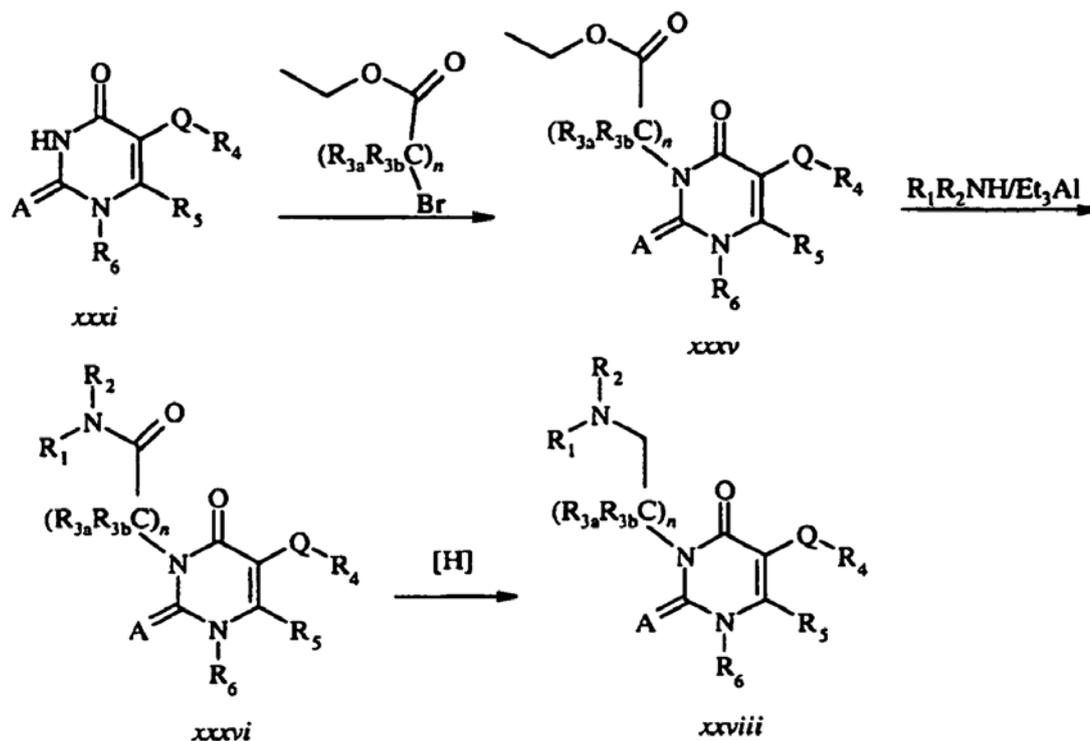


15

El compuesto (xxxii) se puede oxidar en el alcohol (xxxiv) primero por hidrobromación con un complejo de borano en un disolvente tales como THF seguido de oxidación con ozono o peróxido de hidrógeno en un disolvente tales como THF y/o agua durante 1-24 horas de 0 a 100 °C para dar el alcohol (xxxiv).

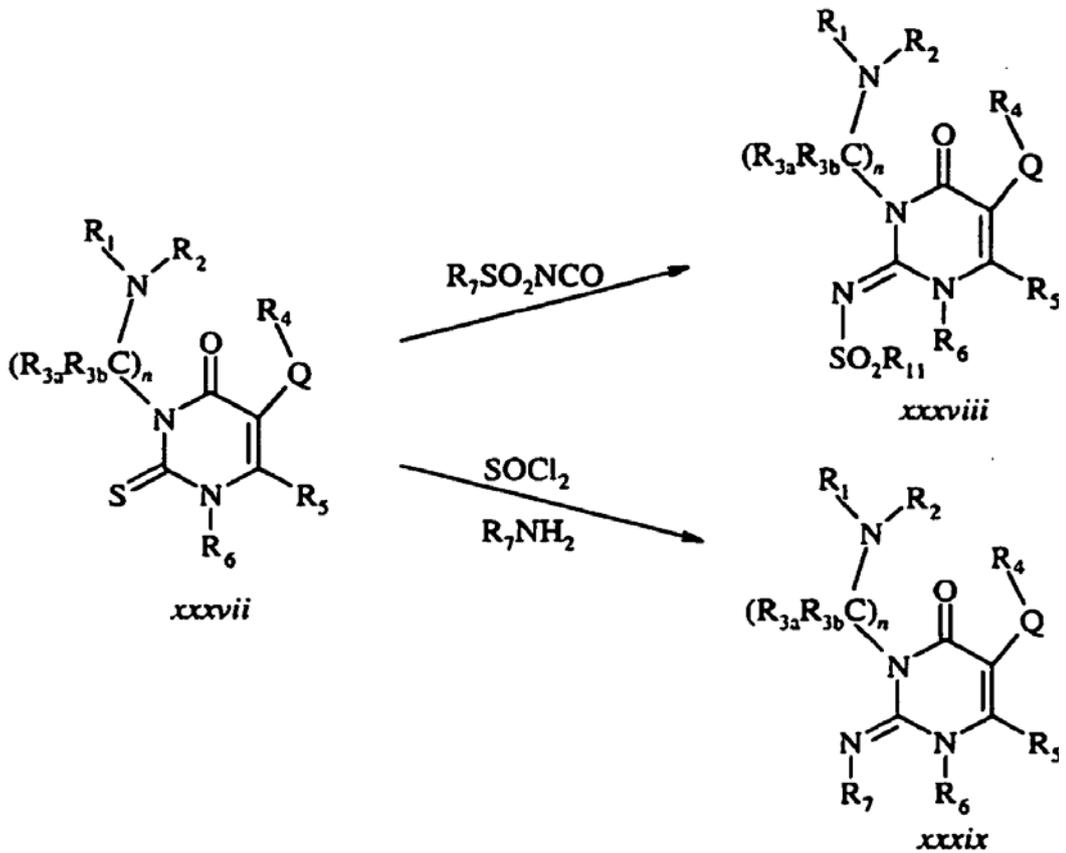
metanol, etanol y/o agua de -25 a 100 °C durante un período de 0,5-24 horas. El tratamiento de (xxxiv) con cloruro de mesilo o tosilo en cloruro de metileno con una base tales como trietilamina o piridina de 0 a 100 °C durante 1-24 horas seguido por reacción con una amina en un disolvente tales como DMF o tolueno durante 0,5-12 horas de 25 a 100 °C da como resultado (xxviii).

5 Esquema de reacción K



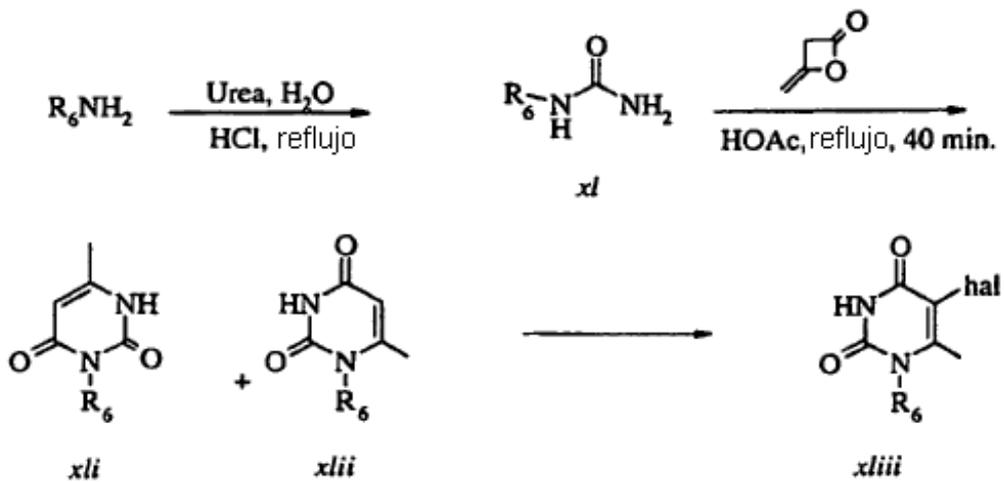
10 El compuesto (xxxv) se puede alquilar con un éster apropiado en un disolvente tales como DMF o etanol en presencia de una base tales como hidruro de sodio o epóxido de sodio a una temperatura de 25 a 150 °C durante un período de 1-24 horas para dar (xxxv). El éster (xxxv) en un disolvente tales como cloroformo o benceno con amina sustituida y ácido de Lewis tales como trietilaluminio da como resultado amida (xxxvi) después de 1-24 horas de 0 a 100 °C. La reducción de (xxxvi) con hidruro de litio y aluminio o complejo de borano en un disolvente tales como THF o éter de 0 a 100 °C durante 1-12 horas da como resultado el producto (xxviii).

Esquema de reacción L



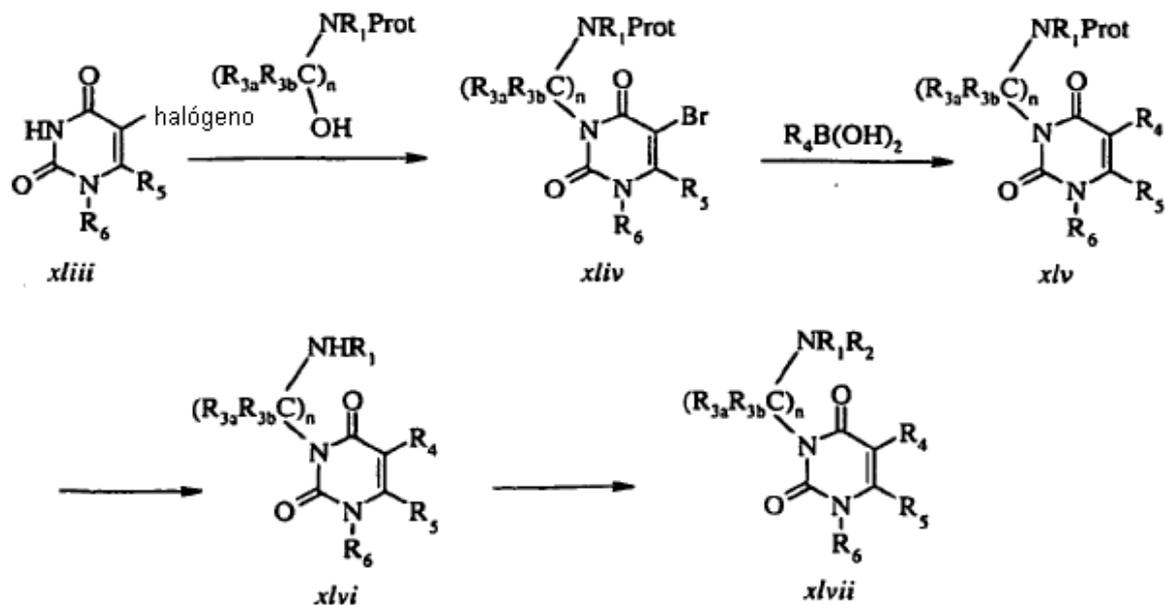
- 5 El compuesto de tiouracilo (*xxxvii*) en presencia de un sulfoniliscianato sustituido en un disolvente tales como benceno o tolueno durante 1-48 horas de 25 a 125 °C da como resultado sulfonamida (*xxxviii*). El tiouracilo (*xxxvii*) clorado con cloruro de tionilo u oxiclorigo de fósforo de -25 a 100 °C durante 1-24 horas seguido de aminación con una amina apropiada en un disolvente tales como benceno o tolueno de 25 a 150 °C durante 1-24 horas da como resultado el compuesto (*xxxix*).

Esquema de reacción M



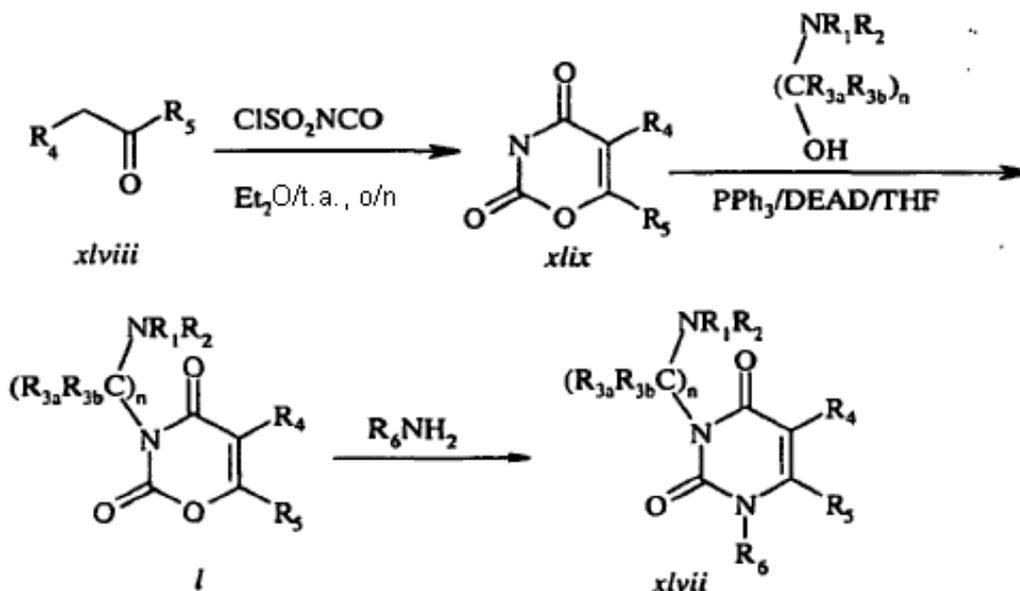
- 10 La amina sustituida en presencia de urea o tiourea se calienta a una temperatura de 50 -125 °C durante 0,5 a 12 horas para dar (*xi*). La ciclación de (*xi*) con dicetenone de 50 - 150 °C en medios ácidos tales como ácido acético o fórmico durante 5 minutos a 4 horas da como resultado una mezcla de isómeros (*xli*) y (*xlii*). La halogenación de (*xlii*) usando un reactivo de halogenación tales como N-halosuccinimida en cloroformo o bromo en ácido acético durante 5 minutos a 24 horas da como resultado producto halogenado (*xliii*).

Esquema de reacción N



El compuesto de uracilo (*xliii*) y un alcohol apropiadamente sustituido se condensan en condiciones de Mitsunobu tales como axodicarboxilato de dietilo o dibutilo y trifenilfosfina en un disolvente tales como THF a 0 - 100 °C durante 0,5 a 10 horas para dar el compuesto (*xlv*). Un acoplamiento de Suzuki de (*xlv*) y un ácido borónico o éster de ácido borónico en un disolvente tales como etanol o tolueno de 25 a 150 °C durante 1-24 horas en presencia de un catalizador de Pd(0) da como resultado (*xlv*). La desprotección de la amina protegida da como resultado (*xlv*). La aminación reductiva de (*xlv*) con un aldehído apropiado en un disolvente tales como cloruro de metileno o acetonitrilo usando un agente de reducción tales como triacetoxiborhidruro de sodio o borhidruro de sodio de 0 a 100 °C durante 1-24 horas da como resultado (*xlvii*).

Esquema de reacción O



Ceto o aldehído *xlviii* en presencia de clorosulfonilisocianato o clorocarbonilisocianato da como resultado oxaz-2,4-diona *xlix* después de agitar durante 1-24 horas de 0 °C a 75 °C en un disolvente tales como THF o éter. La condensación de Mitsunobu con un alcohol apropiado da como resultado *I* que en presencia de amina R_6NH_2 a temperatura ambiente a 125 °C, con o sin disolvente tales como DMF o catalizador tales como ácido acético o ácido clorhídrico, durante media hora a 24 horas da como resultado *xlvii*.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en general como el ácido libre o la base libre. De modo alternativo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en la forma de sales por adición de ácidos o bases. Las sales por adición de ácido de los compuestos amino libres de la presente invención se pueden preparar por medio de métodos conocidos en la técnica y se pueden realizar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos apropiados incluyen ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metansulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencensulfónico. Los ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Las sales por adición de bases incluyen aquellas sales que se forman con el anión carboxilato e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como aquellos seleccionados de los metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, de litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y sus derivados sustituidos (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio). Así, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de la estructura (I) pretende incluir cualquier y todas las sales aceptables.

Además, los profármacos también están incluidos dentro del contexto de la presente invención. Los profármacos son cualquier portador unido covalentemente que liberan un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando este profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan en general modificando los grupos funcionales de un modo tal que la modificación se clive, ya sea por manipulación de rutina o *in vivo*, para dar el compuesto principal. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de la presente invención, en donde los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo se unen con cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se cliva para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Así, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero sin limitación) derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amina de los compuestos de la estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden emplear ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos.

Respecto de los estereoisómeros, los compuestos de la estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas están incluidas dentro de la presente invención, incluyendo sus mezclas. Los compuestos de la estructura (I) también pueden poseer quiralidad axial que puede resultar en atropisómeros. Por otra parte, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la estructura (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la estructura (I) también pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos. Estos solvatos están incluidos de forma similar dentro del alcance de la presente invención.

La efectividad de un compuesto como un antagonista del receptor de GnRH se puede determinar por medio de diversos métodos de ensayo. Los antagonistas apropiados de GnRH de la presente invención son capaces de inhibir la unión específica de GnRH con su receptor y antagonizar las actividades asociadas con la GnRH. Por ejemplo, la inhibición de la GnRH en la liberación de LH estimulada en ratas inmaduras se puede medir de acuerdo con el método de Vilchez-Martínez (Endocrinology 96:1130-1134, 1975). En breve, a ratas Sprague-Dawley machos de 25 días de edad se les administra un antagonista de GnRH en solución salina u otra formulación apropiada por sonda oral, inyección subcutánea o inyección intravenosa. A esto le siguió una inyección subcutánea de 200 ng de GnRH en 0,2 ml de solución salina. 30 minutos después de la última inyección, se decapitó a los animales y se recogió la sangre del tronco. Después de centrifugar, el plasma separado se almacena a -20 °C hasta la determinación de LH y FSH por radioinmunoensayo. Otras técnicas para determinar la actividad de antagonistas del receptor de GnRH son bien conocidas en el campo, tales como el uso de células cultivadas de pituitaria para medir la actividad de la GnRH (Vale et al., Endocrinology 91:562-572, 1972) y una técnica para medir la unión de radioligandos a las membranas de la pituitaria de rata (Perrin et al., Mol. Pharmacol. 23:44-51, 1983).

Por ejemplo, la eficacia de un compuesto como un antagonista del receptor de GnRH se puede determinar por medio de uno o varios de los siguientes ensayos.

Ensayo de cultivo de células de la pituitaria anterior de rata de antagonistas de GnRH

Se recolectan glándulas pituitarias anteriores de ratas hembras Sprague-Dawley de siete semanas de edad y las glándulas recolectadas se digirieron con colagenasa en un recipiente de dispersión durante 1,5 hr a 37 °C. Después de la digestión con colagenasa, las glándulas se digieren luego con neuraminidasa durante 9 min a 37 °C. El tejido digerido luego se lava con 0,1% de medio BSA/McCoy 5A y las células lavadas se suspenden en 3% de FBS/medio 0,1 BSA/McCoy 5A y se plaquean en placas de cultivo tisular de 96 cavidades con una densidad celular de 40.000 células por cavidad en 200 ml de medio. Las células se incuban luego a 37 °C durante 3 días. Una glándula pituitaria normalmente da una placa de 96 cavidades de células, que se puede usar para ensayar tres compuestos. Para el ensayo de un antagonista de GnRH, las células incubadas se lavan primero con 0,1% de BSA/medio McCoy 5A una vez, seguido de la adición de la muestra de ensayo más 1 nM de GnRH en 200 ml de 0,1% de BSA/medio McCoy 5A en cavidades por triplicado. Cada muestra se ensaya en niveles de 5 dosis para generar una curva de dosis-respuesta para determinación de su potencia sobre la inhibición de la liberación de LH y/o FSH estimulada por GnRH. Después de una incubación de 4 h a 37 °C, el medio de recolecta y el nivel de LH y/o FSH secretado en el medio determinado por RIA. RIA de LH y FSH

Para la determinación de los niveles de LH, cada medio de muestra se ensaya por duplicado y todas las diluciones se realizan con tampón RIA (tampón de fosfato de sodio 0,01 M / NaCl 0,15 M /1% de BSA/0,01% de NaN₃, pH 7,5) y el kit de ensayo se obtiene del programa Nation Hormone and Pituitary Program sustentado por NIDDK. A un tubo de ensayo de polietileno de 12x75 mm se añaden 100 ml del medio de muestra diluido 1:5 o rLH estándar en tampón RIA y 100 ml de rLH rotulado con [¹²⁵I] (~30.000 cpm) más 100 ml de anticuerpo de conejo anti-rLH diluido 1:187.500 y 100 ml de tampón RIA. La mezcla se incuba a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se añaden 100 ml de IgG anticonejo de cabra diluido 1:20 y 100 ml de suero de conejo normal diluido 1:1000 y la mezcla se incuba durante otras 3 hr a temperatura ambiente. Los tubos incubados luego se centrifugan a 3.000 rpm durante 30 min y el sobrenadante se elimina por succión. El pellet restante en los tubos se cuenta en un contador gamma. RIA de FSH se realiza de una manera similar al ensayo para LH con sustitución del anticuerpo de LH por anticuerpo FSH diluido 1:30.000 y la rLH rotulada por rFSH rotulada.

Radioyodación del péptido GnRH

El análogo de GnRH se rotula por medio del método de cloramina-T. A 10 mg de péptido en 20 ml de tampón de fosfato de sodio 0,5 M, pH 7,6, se añade 1 mCi de Na¹²⁵I, seguido de 22,5 µg de cloramina-T y la mezcla se somete a vórtex durante 20 seg. La reacción se detiene por adición de 60 mg de metabisulfito de sodio y el yodo libre se elimina pasando la mezcla yodada por un cartucho C-8 Sep-Pak (Millipore Corp., Milford, MA). El péptido se eluye con un pequeño volumen de 80% de acetonitrilo/agua. El péptido rotulado recuperado luego se purifica por HPLC en fase inversa en una columna analítica Vidac C-18 (The Separations Group, Hesperia, CA) en un sistema de PLC de gradiente Beckman 334 usando un gradiente de acetonitrilo en 0,1% de TFA. El péptido radiactivo purificado se almacena en 0,1% de BSA/20% de acetonitrilo/0,1% de TFA a -80 °C y se puede usar durante 4 semanas como máximo.

Ensayo de unión con membrana del receptor de GnRH

Las células estable o transitoriamente transfectadas con vectores de expresión del receptor de GnRH se cosechan, se resuspenden en 5% de sacarosa y se homogeneizan usando un homogeneizador Polytron (2x 15 sey). Se eliminan los núcleos por centrifugación (3000 x g durante 5 min.) y el sobrenadante se centrifuga (20.000 x g durante 30 min, 4 °C) para recolectar la fracción de membrana. La preparación final de membrana se resuspende en tampón de unión (10 mM de Hepes (pH 7,5), 150 mM de NaCl y 0,1% de BSA) y se almacena a -70 °C. Las reacciones de unión se realizan en un conjunto de placas de filtración de 96 cavidades Millipore MultiScreen con membranas de GF/C recubiertas con polietilenimina. La reacción se inicia añadiendo membranas (40 µg de proteína en 130 µl de tampón de ligación) a 50 µl de péptido de GnRH rotulado con [¹²⁵I] (~100.000 cpm) y 20 µl de competidor en diversas concentraciones. La reacción se termina después de 90 minutos por aplicación de vacío y lavado (2X) con solución tamponada con fosfato. La radiactividad ligada se mide usando recuento por centelleo de 96 cavidades (Packard Topcount) o eliminando los filtros de la placa y el recuento gamma directo. Los valores de K_i se calculan a partir de los datos de ligación de competición usando regresión de cuadrados mínimos no lineales con el paquete de software Prism (GraphPad Software).

La actividad de los antagonistas del receptor de GnRH se calculan típicamente a partir de la IC₅₀ como la concentración de un compuesto necesario para desplazar el 50% del ligando radiorrotulado del receptor de GnRH y se informa como un valor "K_i" calculado por la siguiente ecuación:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L / K_D}$$

donde L = radioligando y K_D = afinidad del radioligando por el receptor (Cheng y Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22:3099, 1973). Los antagonistas del receptor de GnRH de la presente invención tienen un K_i de 100 mM o menos. En una forma de realización preferida de la presente invención, los antagonistas del receptor de GnRH tienen un K_i inferior a 10 mM y con mayor preferencia, inferior a 1 mM y con mayor preferencia aún, inferior a 0,1 mM (es decir, 100 nM). A este fin, los antagonistas representativos del receptor de GnRH de la presente invención que tienen un K_i inferior a 100 nM cuando se usa el ensayo de unión a la membrana del receptor de GnRH descrito con anterioridad incluyen los siguientes números de compuestos:

Tabla N.º	Compuesto N.º
1	3, 10, 11, 12, 13
3	1, 4
6	1, 2, 3, 8
7	2, 3, 4, 7, 9, 10, 11
8	2, 3, 4, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19-21, 23, 25, 27-29, 31-36, 38-39, 42, 44, 51, 58, 59, 61, 63-66, 68, 70, 75, 77-97, 100, 106, 107, 109-113, 115-117, 124-135, 137-140
9	3, 4, 6, 7, 10, 14-16, 19, 24, 26, 32, 35, 37, 39, 40, 42, 46-49, 51-53, 55, 56, 58, 61, 63, 64, 66-68, 70, 72-78, 80-82, 85, 86, 89-93, 95, 96, 98-102, 107, 109, 110, 112, 138, 140, 142, 143, 145, 146, 149, 151-155, 157-162, 164, 166-168, 170-176, 178-188, 191, 194-197, 199, 200, 202-207, 210-212, 214, 215, 219, 224, 225, 227, 229, 232-234, 237, 240, 242, 244, 245, 247, 249, 251-256, 258-261, 263,

Tabla N.º	Compuesto N.º
	265-267, 270, 275, 277-279, 281, 286, 287, 295-301, 304, 305, 307-309, 312, 318, 320, 321, 325-329, 331-336, 338-346, 348-355, 357-359, 361, 362, 364-385, 387-397, 399, 402, 406, 409, 410, 413, 415, 417, 419-424, 427-434, 437-439, 441, 443, 446, 448, 454, 455, 470, 473, 477, 480-487, 490-493, 495, 502, 503, 509, 512, 514, 517, 519-524, 547-552, 554-560, 565-568, 570, 581-584, 589, 595, 596, 602, 606-609, 612, 613, 618, 621, 622, 624-627, 634, 636, 642-648, 652, 653, 655-658, 660-662, 664, 665, 668-672, 677, 678, 680, 681, 688, 694, 696, 698-702, 704, 706-708, 711, 712, 714, 718-726, 729-741, 745, 747-750, 755-756, 759-763, 774
10	1, 10, 14, 21-23, 25, 52, 54-56, 60, 61, 64, 65
12	1, 4, 5, 10, 20-22, 24, 27, 32
13	2, 4
15	1, 2

Tal como se mencionó con anterioridad, los antagonistas del receptor de GnRH de la presente invención tienen utilidad en un amplio rango de aplicaciones terapéuticas y se pueden usar para tratar una variedad de condiciones relacionadas con la hormona sexual, tanto en hombres como en mujeres, así como mamíferos en general. Por ejemplo, estas condiciones incluyen endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad de ovario poliquístico, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasia dependiente de esteroides gonadales tales como cánceres de próstata, de mama y de ovario, adenomas gonadotrópicos de la pituitaria, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia benigna de próstata, anticoncepción e infertilidad (por ejemplo, terapia reproductiva asistida tales como fertilización in vitro).

Los compuestos de la presente invención también son de utilidad como un adyuvante para el tratamiento de deficiencia de la hormona de crecimiento y corta estatura y para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. Además, los compuestos son de utilidad en combinación con andrógenos, estrógenos, progesteronas y antiestrógenos y antiprogestógenos para el tratamiento de endometriosis, fibroides y en la anticoncepción, así como en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor de renina para el tratamiento de fibroides uterinos. Los compuestos también se pueden usar en combinación con bisfosfonatos y otros agentes para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del metabolismo de calcio, fosfato y huesos y en combinación con estrógenos, progesteronas y/o andrógenos para la prevención o el tratamiento de pérdida ósea o síntomas hipogonadales tales como irrupciones de calor durante la terapia con un antagonista de GnRH.

En otra forma de realización de la invención, se revelan composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios antagonistas del receptor de GnRH. A los fines de administración, los compuestos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un antagonista del receptor de GnRH de la presente invención y un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El antagonista del receptor de GnRH está presente en la composición en una cantidad que es efectiva para tratar un trastorno particular, en una cantidad suficiente para lograr una actividad antagonista del receptor de GnRH y preferentemente con una toxicidad aceptable para el paciente. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un antagonista del receptor de GnRH en una cantidad de 0,1 mg a 250 mg por dosis según la vía de administración y más típicamente de 1 mg a 60 mg. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden ser determinadas con facilidad por expertos en la técnica.

Los portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables son familiares para los expertos en la técnica. Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, portadores y/o diluyentes aceptables incluyen solución fisiológica y agua estéril y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un antagonista del receptor de GnRH, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un experto en la técnica también puede formular el antagonista del receptor de GnRH de una manera apropiada y, de acuerdo con prácticas aceptadas, tales como las reveladas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

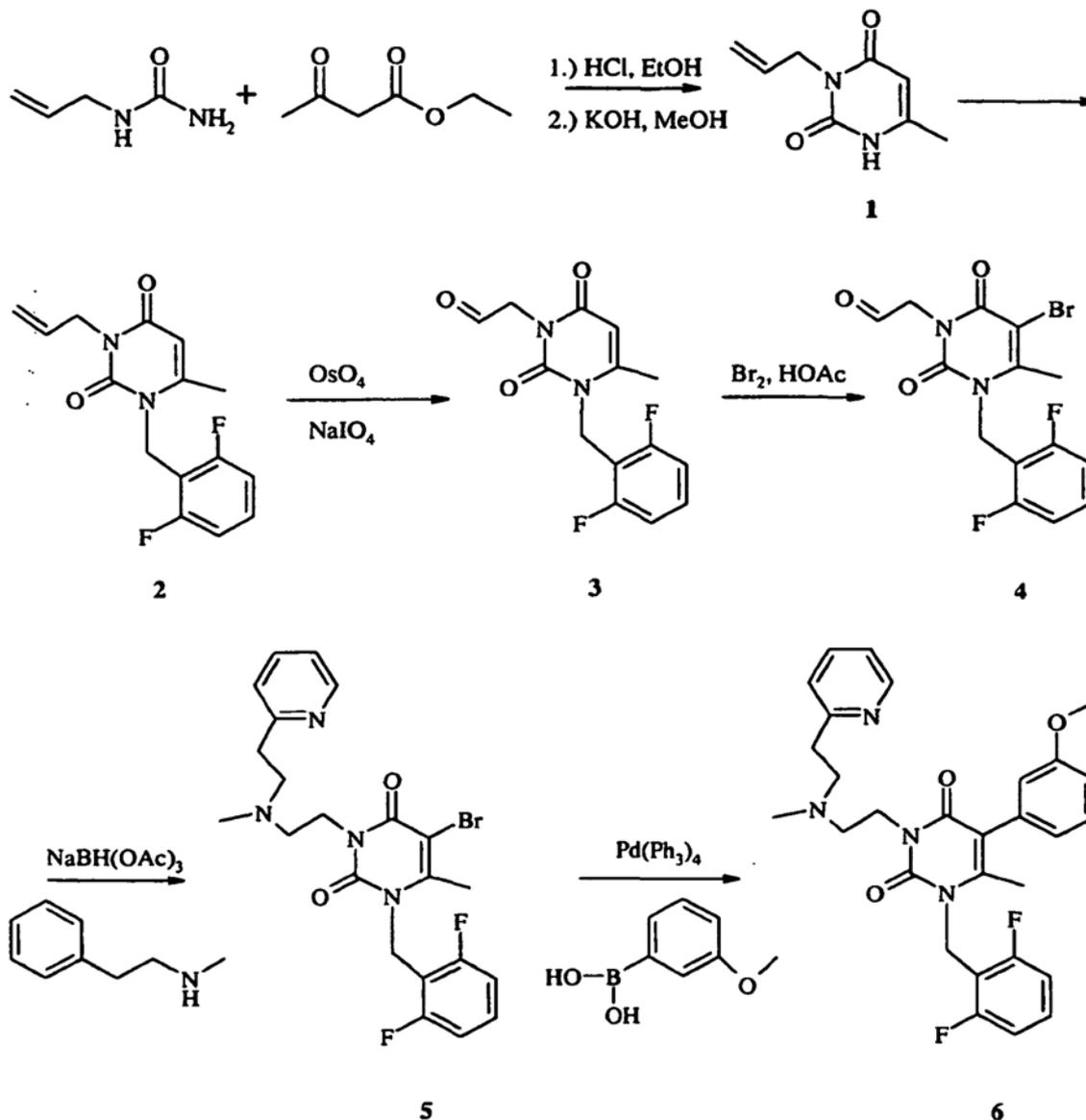
En otra forma de realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto o una composición farmacéutica de la presente invención para la preparación de un medicamento para tratar condiciones relacionadas con la hormona sexual tal como se trató con anterioridad. Estos usos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención a un animal de sangre caliente en una cantidad suficiente para tratar la condición. En este contexto, "tratar" incluye la administración profiláctica. Estos usos incluyen la administración sistémica de un antagonista del receptor de GnRH de la presente invención, con preferencia, en forma de una composición farmacéutica tal como se trató con anterioridad. Tal como se usa en la presente, la administración sistémica incluye métodos orales y parenterales de administración. Para administración oral, las composiciones farmacéuticas apropiadas de antagonistas del receptor de GnRH incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir saborizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsionantes y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para administración parental, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en soluciones

inyectables acuosas que pueden contener, además del antagonista del receptor de GnRH, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos y otros aditivos comúnmente empleados en tales soluciones.

El siguiente ejemplo se proporciona a los fines de ilustración. En resumen, los antagonistas del receptor de GnRH de la presente invención se puede ensayar por medio de los métodos general tratados con anterioridad, mientras que los siguientes Ejemplos revelan la síntesis de compuestos representativos de la presente invención.

Ejemplo 1

SÍNTESIS DE 1-(2,6-DIFLUOROBENCIL)-5-(3-METOXIFENIL)-6-METIL-3-[N-METIL-N-(2-PIRIDILETIL) AMINOETIL]URACILO



10 Etapa 1A 3-Alil-6-metiluracilo

A la alilurea (25 g, 0,25 mol) en etanol (10 mL) se añadió acetoacetato de etilo (31,86 mL, 0,25 mol) y 10 gotas de HCl concentrado. Después de 12 días a temperatura ambiente, la concentración dio un aceite que se disolvió en MeOH. KOH (22,5 g, 0,34 mol) se añadió y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de neutralizar, el sólido resultante **1** se recolectó. Rendimiento 2,7 g (7%). RMN (CDCl₃) δ: 2,16 (3H, s), 4,52 (2H, d), 5,18 (1H, d), 5,23 (1H, d), 5,60 (1H, s), 5,82-5.93 (1H, m), 10,3 (1H, s).

15

Etapa 1B 3-Alil-1-(2,6-difluorobencil)-6-metiluracilo

A **1** (2,6 g, 15,7 mmol) en DMF (20 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (25 mmol) y bromuro de 2,6-difluorobencilo (4,14 g, 20 mmol). Después de 2 días de agitación a temperatura ambiente, la cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano dio **2**, 2,7 g (59% de rendimiento) de **2**. MS 293 (MH)⁺.

5 Etapa 1C 3-Acetaldehído-1-(2,6-difluorobencil)-6-metiluracilo

A una solución de **2** (1,46 g, 5 mmol) en THF (20 mL) y H₂O (10 mL) se añadió tetróxido de osmio (200 mg) y NaIO₄ (3,2 g, 15 mmol). Después de 2 hr, se añadió otro 1 g de NaIO₄. Acetato de etilo y H₂O se añadieron y las capas se separaron. La evaporación de la capa orgánica dio **3** como un sólido crudo (1,0 g, 68%). MS 295 (MH)⁺.

Etapa 1D 3-Acetaldehído-5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metiluracilo

- 10 **3** (294 mg, 1 mmol) se disolvió en ácido acético y se añadió bromo (1,2 eq) añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución 1 N de KOH y se concentró para dar **4** en forma de un aceite crudo (295 mg, 79%). MS 373/375 (MH)⁺. RMN (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, s), 4,87 (2H, d), 5,33 (2H, s), 7,26-7,33 (3H, 2m), 9,59 (1H, d).

Etapa 1E 5-Bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-3-[N-metil-N-(2-piridiletil)aminoetil]uracilo

- 15 A **4** (295 mg, 0,8 mmol) en dicloroetano se añadió 2-(metilaminoetil)piridina (200 mg, 1,5 mmol) y NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con H₂O y se purificó por TLC prep para dar **5** (48%).

Etapa 1F 1-(2,6-Difluorobencil)-5-(3-metoxifenil)-6-metil-3-[N-metil-N-(2-piridiletil)aminoetil]uracilo ("Comp. N.º 1")

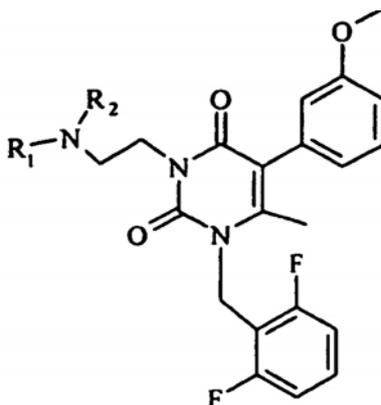
- 20 **5** (150 mg, 0,3 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (92 mg, 0,6 mmol), K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (20 mg) en H₂O (5 mL) y tolueno (10 mL) se calentó en un tubo sellado a 100 °C durante 12 hr. La purificación por HPLC dio 40 mg de **6** ("Comp. N.º 1") como la sal de TFA (21% de rendimiento). MS 521 (MH)⁺ RMN (CDCl₃) δ: 2,14 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,71 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,37 (2H, m), 5,25 (2H, s), 6,81-6,83 (2H, m), 6,88-6,95 (3H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,63 (1H, m), 7,89 (1H, d), 8,13 (1H, t), 8,62 (1H, br s).

Ejemplo 2

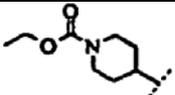
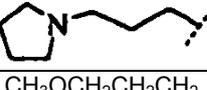
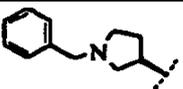
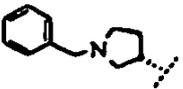
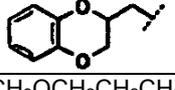
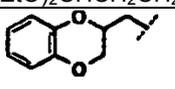
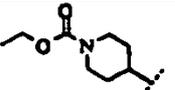
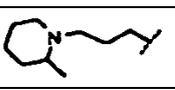
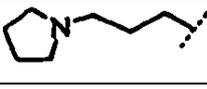
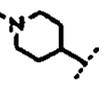
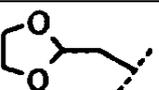
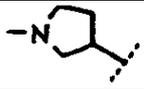
25 COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

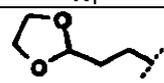
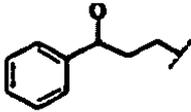
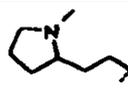
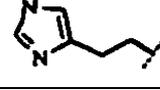
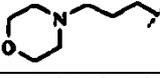
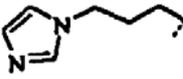
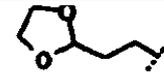
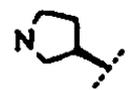
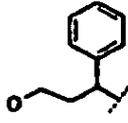
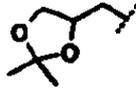
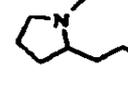
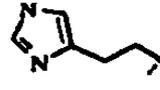
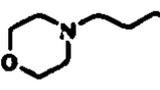
De acuerdo con los procedimientos establecidos en el Ejemplo 1 anterior, se prepararon los compuestos de la siguiente Tabla 1.

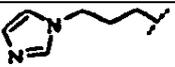
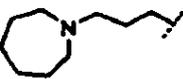
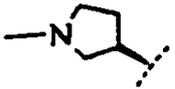
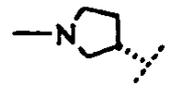
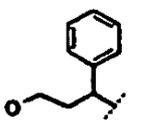
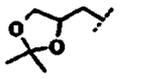
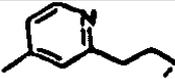
Tabla 1



Comp. N.º	R ₁	R ₂	MS (MH) ⁺
1-1	2-PyCH ₂ CH ₂	H	507
1-2	2-PyCH ₂	H	493
1-3	2-PyCH ₂	Me	507
1-4	Bz	Me	506
1-5	PhCH ₂ CH ₂	Me	520
1-6	2-PyCH ₂ CH ₂	Pr	549
1-7	PhCHCH ₃	Me	520
1-8	PhCHCH ₃	Me	520
1-9	Bz	(CH ₃) ₂ N(CH	563

Comp. N.º	R ₁	R ₂	MS (MH) ⁺
		2)2	
1-10	2-PyCH ₂ CH ₂	Et	535
1-11	2-(6-Cl-Pi)CH ₂ CH ₂	Me	416, 555
1-12	2-PiCH ₂ CH ₂	CiclopropilC H ₂	561
1-13	1-Et-3-pirrolidinilo	Et	527
1-14		H	557
1-15		H	541
1-16	(CH ₃) ₂ CHOCH ₂ CH ₂ CH ₂ C H ₂	H	502
1-17	Et ₂ NCH ₂ CH ₂	Me	515
1-18		H	513
1-19	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	474
1-20	(EtO) ₂ CHCH ₂ CH ₂	H	532
1-21	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	Me	474
1-22		Me	575
1-23		Me	575
1-24		H	550
1-25	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	Me	488
1-26	(EtO) ₂ CHCH ₂ CH ₂	Me	546
1-27		Me	564
1-28		Me	571
1-29		Me	555
1-30	(CH ₃) ₂ CHOCH ₂ CH ₂ CH ₂ C H ₂	Me	516
1-31		Me	527
1-32		Me	513
1-33		Me	502
1-34	Et ₂ NCH ₂ CH ₂	Me	487
1-35	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	Me	501
1-36	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	Me	529
1-37		Me	499
1-38	EtOCH ₂	Me	474

Comp. N.º	R ₁	R ₂	MS (MH) ⁺
1-39		Me	516
1-40		Me	550
1-41		H	513
1-42		H	496
1-43		H	529
1-44	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	487
1-45	Et ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	515
1-46		H	510
1-47		H	541
1-48	Me ₂ CHCH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	516
1-49		H	502
1-50		H	471
1-51		H	471
1-52		H	536
1-53		H	516
1-54	PyCH ₂ CH ₂	HOCH ₂ CH ₂	551
1-55		Me	527
1-56		Me	510
1-57		Me	543
1-58	Me ₂ CHN(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂	Me	529

Comp. N.º	R ₁	R ₂	MS (MH) ⁺
1-59		Me	524
1-60		Me	555
1-61	Me ₂ CHCH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂	Me	530
1-62	BuOCH ₂ CH ₂ CH ₂	Me	530
1-63		Me	499
1-64		Me	499
1-65		Me	550
1-66		Me	530
1-67	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	506
1-68		Me	535

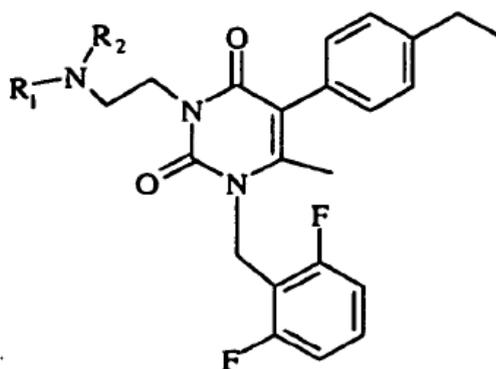
Ejemplo 3

OTROS COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

Al revertir la etapa 1E i la etapa 1F en el Ejemplo 1, donde se realiza el acoplamiento con ácido borónico, seguido por aminación reductiva, también se prepararon los compuestos de las siguientes tablas 2-7.

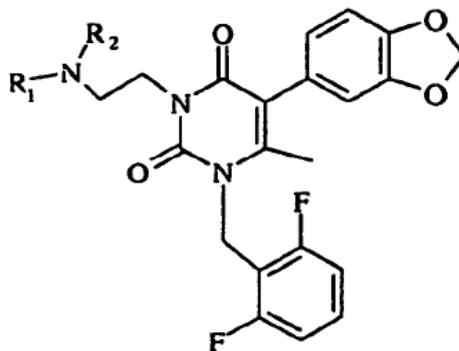
5

Tabla 2



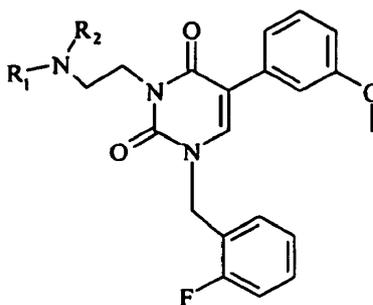
Comp. N.º	R ₁	R ₂	MS (MH) ⁺
2-1	2-PyCH ₂ CH ₂	Me	519
2-2	Bz	Me	504
2-3	2-PyCH ₂	H	491
2-4	2-PyCH ₂ CH ₂	H	505
2-5	PhCH ₂ CH ₂	Me	518

Tabla 3



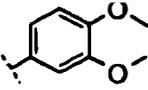
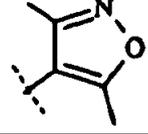
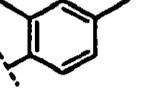
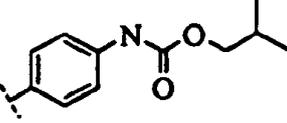
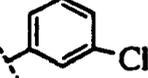
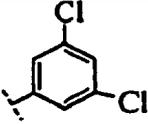
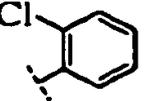
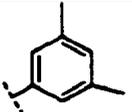
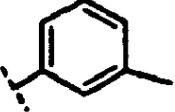
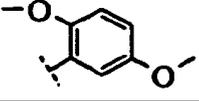
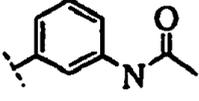
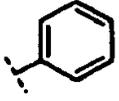
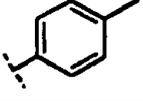
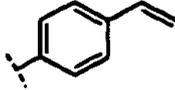
Comp. N.º	R ₁	R ₂	MS (MH) ⁺
3-1	2-PyCH ₂ CH ₂	Me	535
3-2	PhCH ₂ CH ₂	Me	534
3-3	4-PyCH ₂ CH ₂	Me	535
3-4	2-PyCH ₂ CH ₂	Et	549

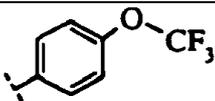
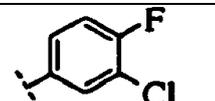
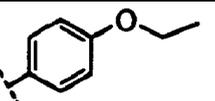
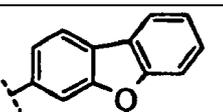
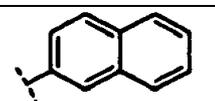
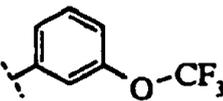
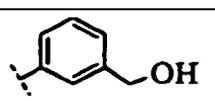
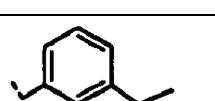
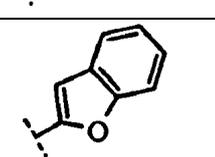
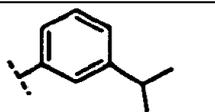
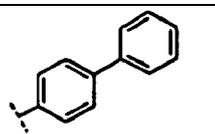
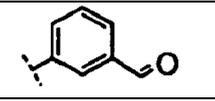
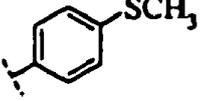
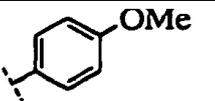
Tabla 4

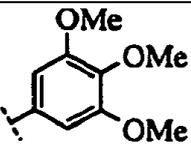
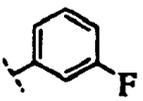
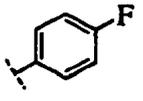
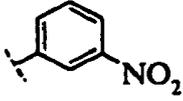
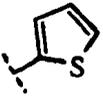
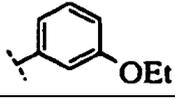
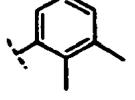
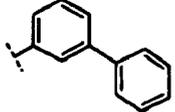
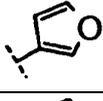
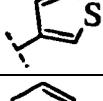
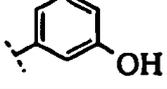
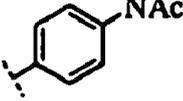
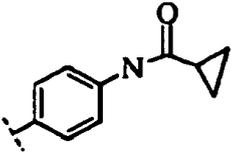
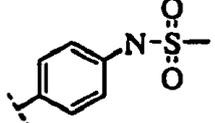


5

Comp. N.º	R ₁	R ₂	MS (MH) ⁺
4-1	PhCH ₂	Me	474
4-2	2-PyCH ₂ CH ₂	Me	489
4-3			518
4-4			520
4-5			491
4-6			547

Comp. N.º	R ₄	MS (MH) ⁺
6-5		551
6-6 Referencia		495
6-7		519
6-8		606
6-9 Referencia		497
6-10		525
6-11		559/561
6-12		525
6-13		519
6-14		505
6-15		551
6-16		548
6-17 Referencia		490
6-18		504
6-19		516

Comp. N.º	R ₄	MS (MH) ⁺
6-20		575
6-21		543
6-22		535
6-23		581
6-24		541
6-25		575
6-26		521
6-27		519
6-28		531
6-29		533
6-30		567
6-31		519
6-32		537
6-33		521

Comp. N.º	R ₄	MS (MH) ⁺
6-34		581
6-35		509
6-36		509
6-37		536
6-38		497
6-39		535
6-40		519
6-41		567
6-42		481
6-43		497
6-44		507
6-45		548
6-46		573
6-47		584

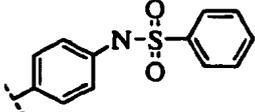
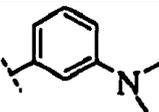
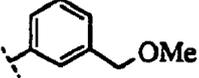
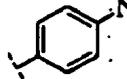
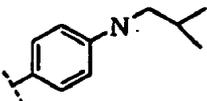
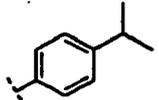
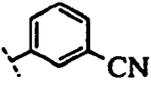
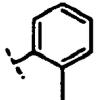
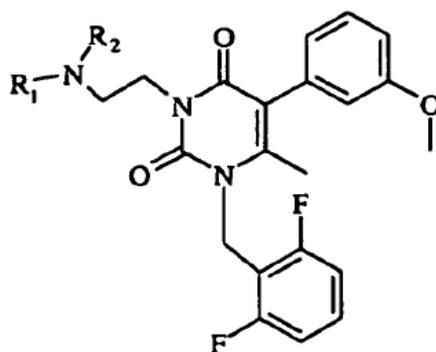
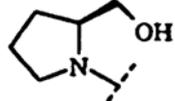
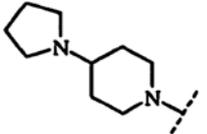
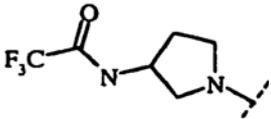
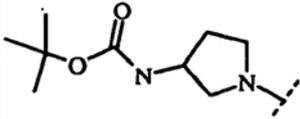
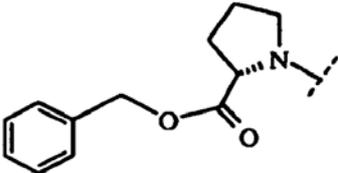
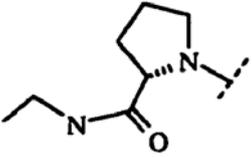
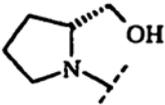
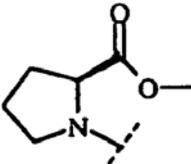
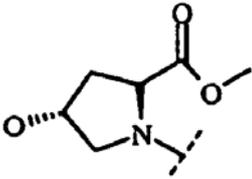
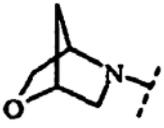
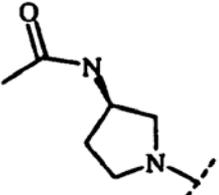
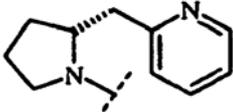
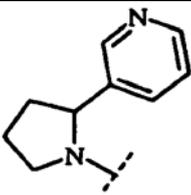
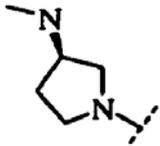
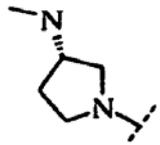
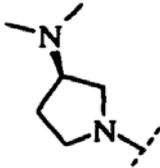
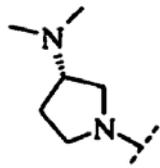
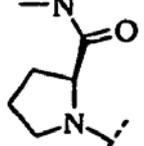
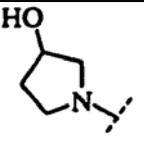
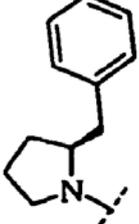
Comp. N.º	R ₄	MS (MH) ⁺
6-48		645
6-49		534
6-50		535
6-51		506
6-52		562
6-53		533
6-54		516
6-55		505

Tabla 7



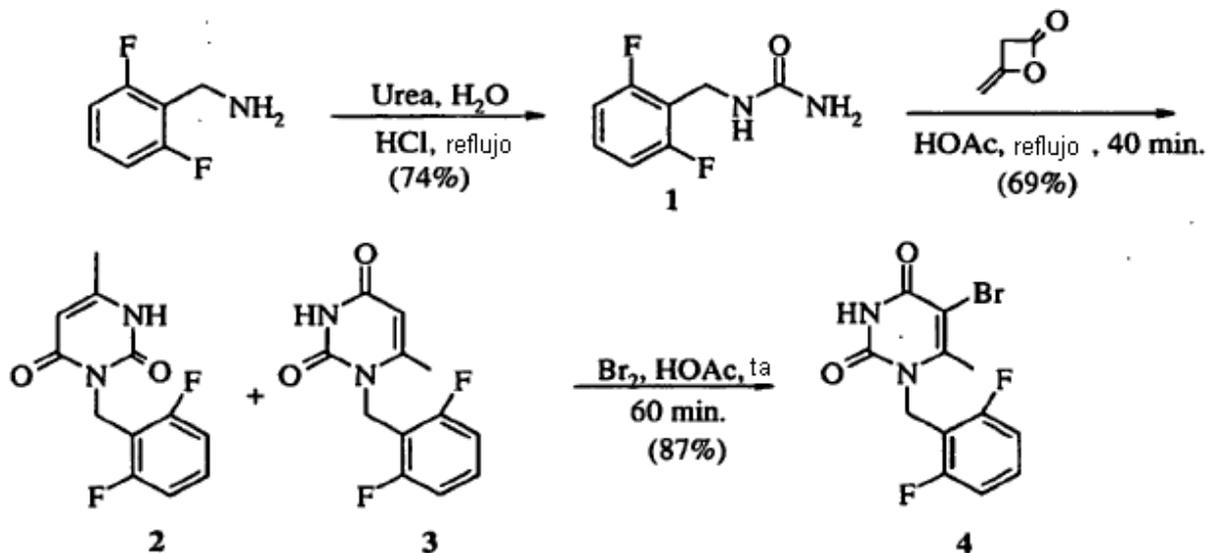
Comp. N.º	NR ₁ R ₂	MS (MH) ⁺
7-1		486
7-2		539

Comp. N.º	NR ₁ R ₂	MS (MH) ⁺
7-3		567
7-4		571
7-5		590
7-6		527
7-7		486
7-8		514
7-9		530
7-10		484
7-11		513
7-12		546

Comp. N.º	NR ₁ R ₂	MS (MH) ⁺
7-13		553
7-14		485
7-15		485
7-16		499
7-17		499
7-18		513
7-19		472
7-20		546

Ejemplo 4

SÍNTESIS DE 5-BROMO-1-(2,6-DIFLUOROBENCIL)-6-METIL-URACILO



5 Etapa A 2,6-Difluorobencilurea

2,6-Difluorobencilamina (25,0 g, 0,175 mol) se añadió gota a gota a una solución agitada de urea (41,92 g, 0,699 mol) en agua (70 mL) y HCl concentrado (20,3 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos que se formaron se filtraron al vacío y se lavaron bien con agua. Después de secar al vacío, los sólidos se recrystalizaron en EtOAc para obtener el producto **1** en forma de agujas blancas livianas (24,0 g, 0,129 mol, 74%).

Etapa B 1-(2,6-Difluorobencil)-6-metil-uracilo

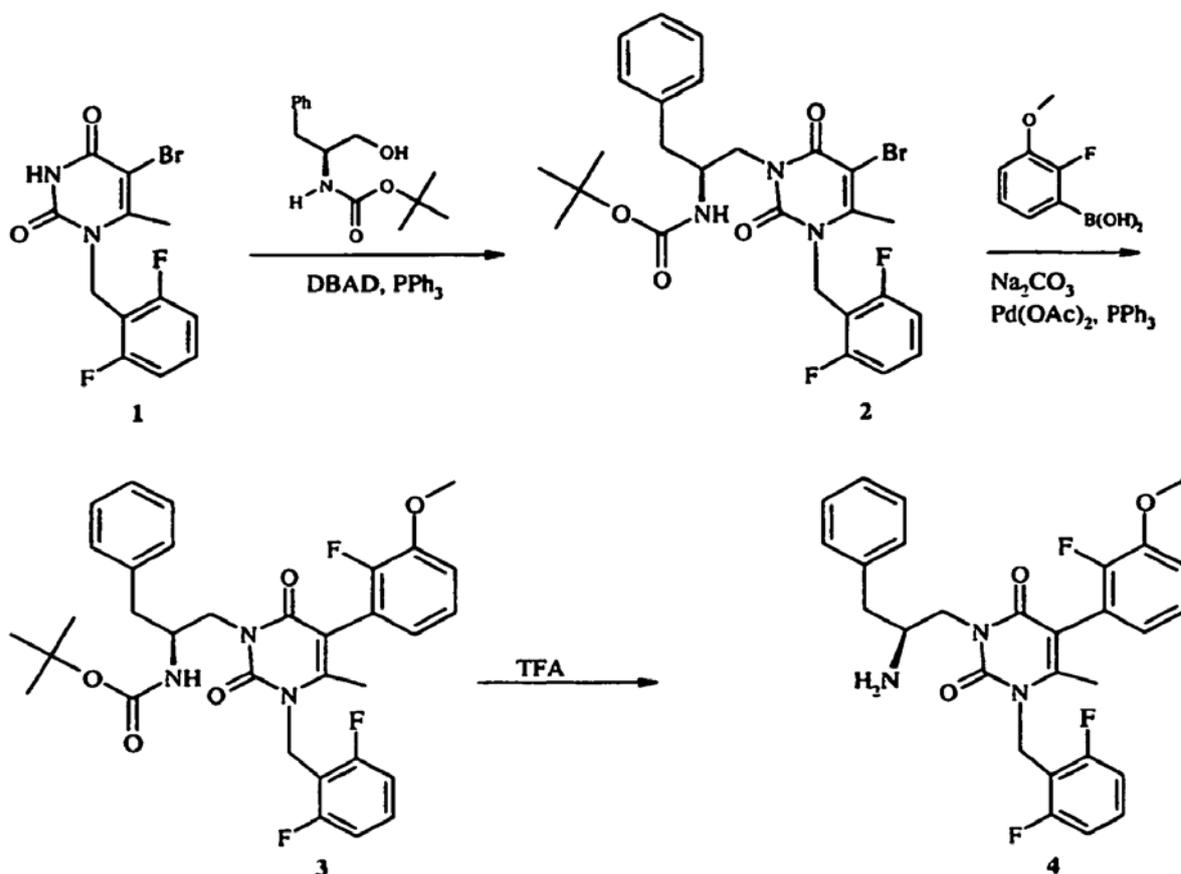
Diceteno (9,33 mL, 0,121 mol) se añadió en una porción a una solución en reflujo de 2,6-difluorobencilurea **1** (20,46 g, 0,110 mol) y ácido acético glacial (110 mL). Después de 40 minutos a reflujo, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (600 mL). El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener una mezcla 1:3 de isómeros **2** y **3**, respectivamente (19,07 g, 0,076 mol, 69%). La mezcla se recrystalizó en acetonitrilo (□600 mL) para dar el compuesto del título puro **3** en forma de prismas blancos (primer lote - 7,85 g, 0,031 mol, 28%).

Etapa C 5-Bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-uracilo

1-(2,6-Difluorobencil)-6-metil-uracilo **3** (7,56 g, 30 nmol) se suspendió en ácido acético glacial (100 mL) y a esa mezcla, se añadió bromo (1,93 mL, 37,5 mmol) gota a gota. La solución anaranjada resultante se volvió una suspensión en aproximadamente 5 minutos. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se filtró al vacío y se lavó con agua. Los sólidos se trituraron con éter dietílico y se secaron al vacío para dar **4** (8,6 g, 0,026 mmol, 87%).

Ejemplo 5

OTROS COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A-1 3-(1-[2-BOC-(S)-amino-3-fenilpropil]-5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-uracilo

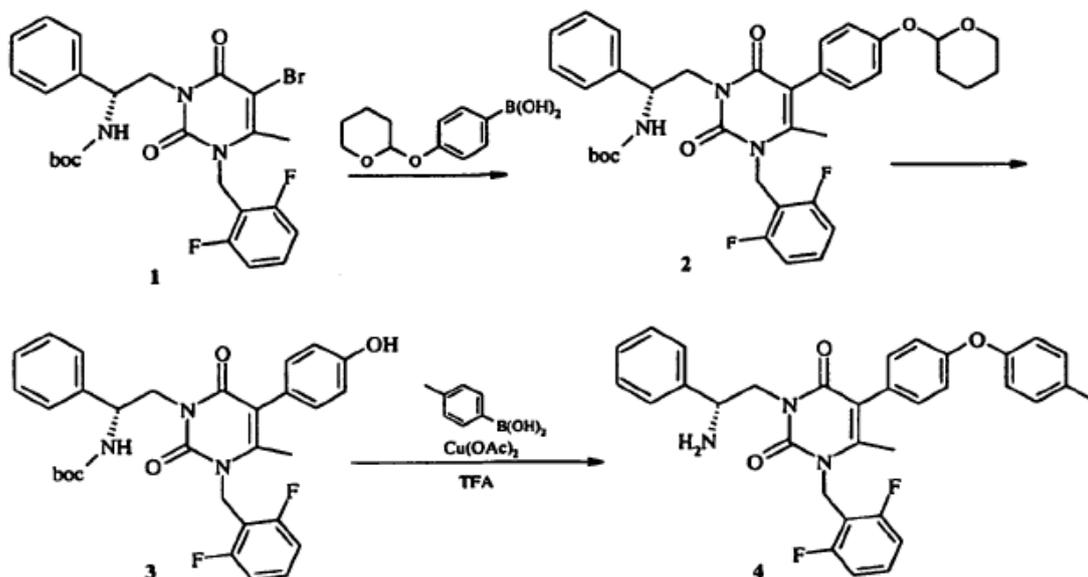
- 5 2-BOC-(S)-amino-3-fenil-1-propanol (2,51 g, 10 mmol) y trifetilfosfina (3,14 g, 12 mmol) se añadieron a una solución de 5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-uracilo **1** (3,31 g, 10 mmol) en THF (50 mL). Di-terc-butylazodicarboxilato (2,76 g, 12 mmol) se añadió en varias porciones durante 5 minutos. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción estaba clara. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por columna de cartucho de sílice (hexano/EtOAc como eluyente). La concentración de las fracciones dio 6,8 g de un material oleoso que se precipitó de hexano para obtener el producto **2** (4,95 g, 88%).

Etapa B-1 3-(1-[2-BOC-(S)-amino-3-fenilpropil]-1-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-metil-uracilo

- El compuesto **2** (4,95 g, 8,78 mmol) y carbonato de sodio (2,12 g, 20 mmol) se suspendieron en tolueno (50 mL) y dimetoxietano (10 mL). Se añadió agua (20 mL) y se burbujeó N₂ a través de la mezcla de reacción. Después de 5 minutos, ambas capas eran claras y se añadieron Pd(OAc)₂ (394 mg, 0,2 eq) y trifetilfosfina (921 mg, 0,4 eq). El ácido borónico (1,7 g, 10 mmol) se añadió y el recipiente de reacción se selló y se calentó durante la noche a 100 °C. La capa orgánica se separó, se evaporó y se purificó por cromatografía en sílice. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar **3** como un aceite marrón (1,5 g, 28% de rendimiento).

Etapa C-1 3-(1-[2-(S)-Amino-3-fenilpropil]-1-(2,6-difluorobencil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-metil-uracilo

- El compuesto **3** (1,5 g, 2,5 mmol) en ácido trifluoroacético/diclorometano (1:1, 50 mL) se calentó durante 4 horas. La evaporación dio un aceite rojo que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando agua/CH₃CN con 0,05% de ácido trifluoroacético como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se liofilizaron para dar el producto **4** (0,56 g, 44%, MH⁺ = 510).



Etapa A-2 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil]etil-6-metil-5-(4-[tetrahidropiran-2-iloxi]fenil)uracilo

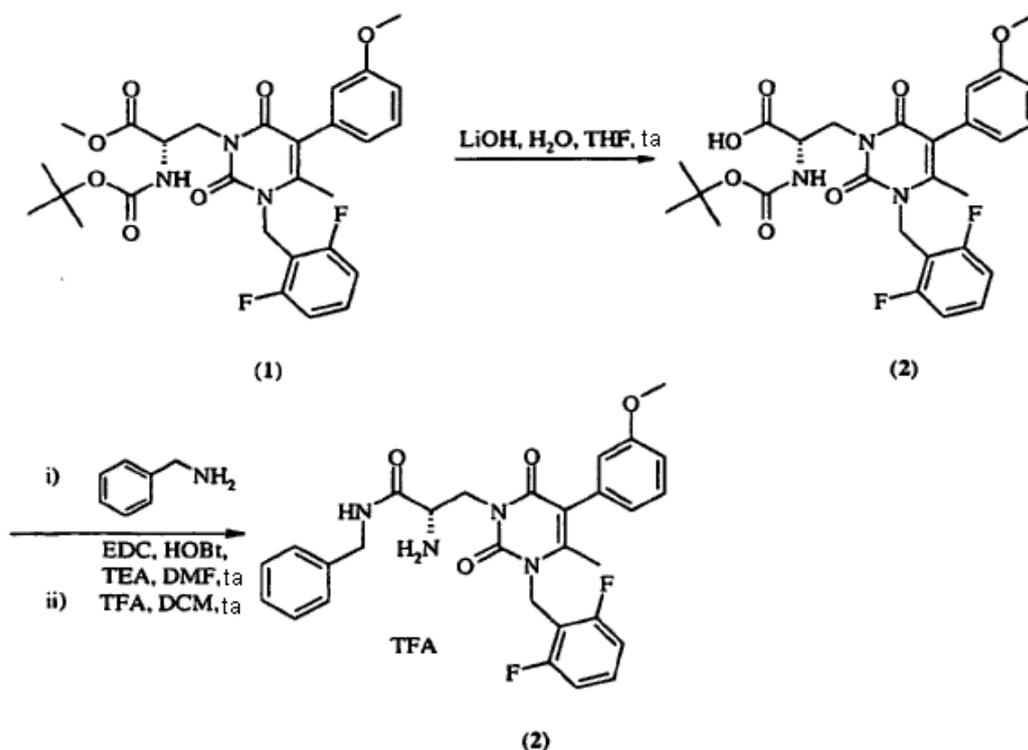
5 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butylcarbonilamino-2-fenil]etil-6-metil-5-bromouracilo **1** (2,58 g, 4,7 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (550 mg, 0,47 mmol), éter de tetrahidropirano de ácido 4-hidroxifenilborónico (1,25 g, 5,7 mmol) e hidróxido de bario (38 mL de solución 0,14 M, 5,2 mmol) en una solución de benceno/etanol/dimetoxietano (10/1/11, 90 mL) se calentó a 90 °C en un recipiente a presión bajo atmósfera de N₂ durante la noche. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/ acetato de etilo como eluyente) para dar 3,0 g de **2** en forma de una espuma blanquecina.

10 Etapa B-2 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil]etil-6-metil-5-(4-hidroxifenil)uracilo

Una mezcla de **2** (3,0 g, 4,6 mmol) y -p-toluensulfonato de piridinio (231 mg, 0,92 mmol) en etanol (92 mL) se agitó a 45 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y H₂O. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexanos/ acetato de etilo como eluyente para dar 2,1 g de compuesto **3** en forma de una espuma amarilla.

15 Etapa C-2 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-amino-2-fenil]etil-5-(4-[4-toliloxi]fenil)uracilo

20 El uracilo sustituido **3** (50 mg, 0,089 mmol), ácido p-tolilborónico (18 mg, 0,133 mmol), acetato de cobre (II) (16 mg, 0,089 mmol) y trietilamina (0,06 mL, 0,445 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se agitaron durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 1% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar 30 mg de producto protegido. Este material se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL) con 5 gotas de ácido trifluoroacético. La purificación por HPLC en fase inversa/MS dio 5,0 mg de producto **4** *m/z* (Cl) 554 (MH⁺).



Etapa A-3 (S)-3-(1-*N*-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-carboxílico-etil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-(3-metoxifenil)-6-metiluracilo

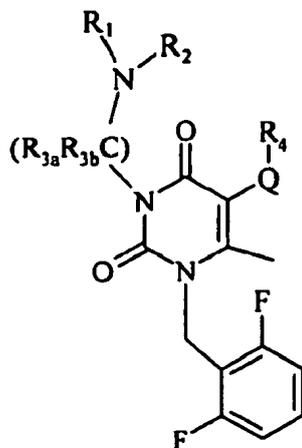
A una solución agitada de **1** (306 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de hidróxido de litio (15 mL de una solución 1 M, 15 mmol). Después de 2 h, la mayor parte del tetrahidrofurano se eliminó al vacío y la solución resultante se acidificó hasta pH 4 (con solución acuosa al 10% de ácido cítrico). El precipitado resultante se extrajo en acetato de etilo (2 x 15 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó al vacío para dar **2** (283 mg, 94%) en forma de un aceite amarillo que luego no se purificó, δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 7,26-7,34 (2 H, m, Ar), 6,73-6,95 (5 H, m, Ar), 5,74 (1 H, brd, *J* 6, NH), 5,37 (1 H, d, *J* 16, CHHAr), 5,22 (1 H, d, *J* 16, CHHAr), 4,62 (1 H, brs, CHN), 4,32-4,49 (2 H, m, CH₂N), 3,80 (3 H, s, OCH₃), 2,17 (3 H, s, CH₃) y 1,42 (9 H, s, 3 3 CH₃), *m/z* (CI) 446 (MH⁺-Boc, 100%).

Etapa B-3 Sal de ácido ácido trifluoroacético de (S)-3-(1-Amino-1-*NH*-bencilcarboxamida-etil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-(3-metoxifenil)-6-metiluracilo [

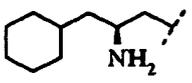
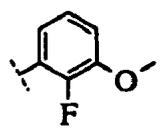
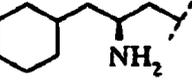
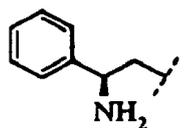
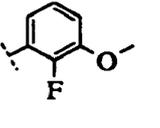
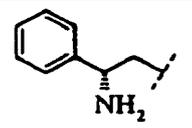
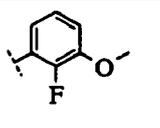
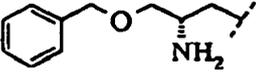
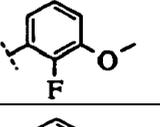
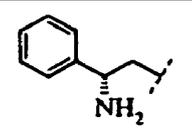
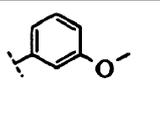
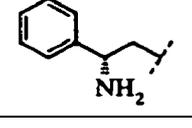
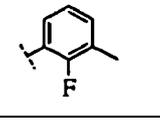
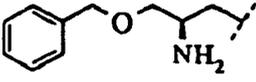
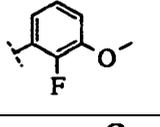
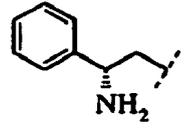
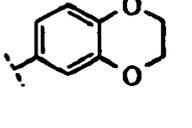
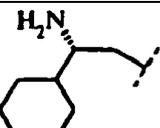
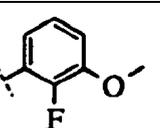
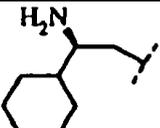
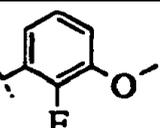
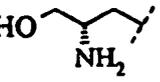
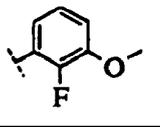
A una solución agitada de **2** (20 mg, 0,037 mmol), bencilamina (15 mL, 0,14 mmol), 1-(hidroxi)benzotriazol hidratado (9 mg, 0,066 mmol) y trietilamina (10 mL, 0,074 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 mL) a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (11 mg, 0,056 mmol). Después de 10 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (aproximadamente 5 mL) y el precipitado resultante se extrajo en acetato de etilo (aproximadamente 5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite amarillo, que se redisolvió en una mezcla de diclorometano (1 mL) y ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite amarillo que se purificó por HPLC en fase inversa/MS para dar **3** (6 mg, 30%) en forma de un sólido incoloro, *m/z* (CI) 535,2 (MH⁺, 100%).

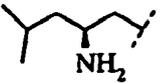
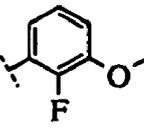
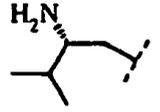
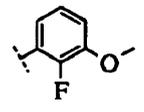
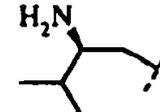
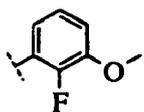
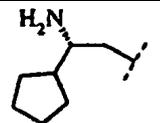
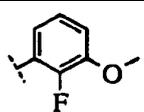
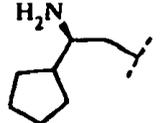
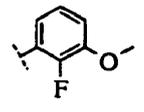
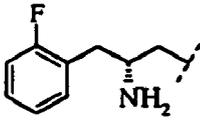
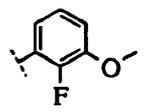
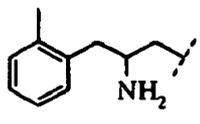
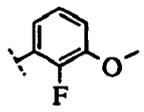
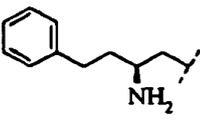
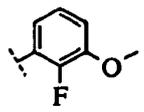
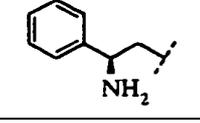
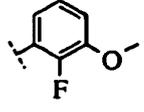
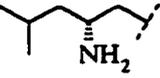
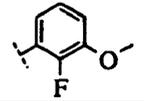
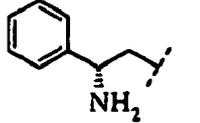
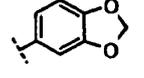
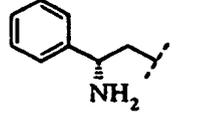
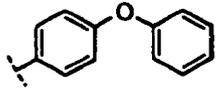
Por medio del procedimiento anterior, también se prepararon los compuestos de la siguiente Tabla 8.

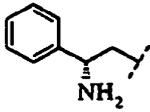
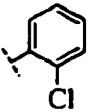
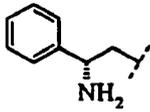
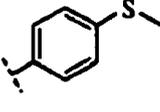
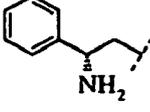
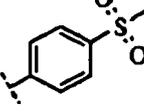
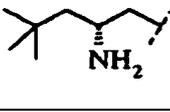
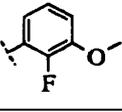
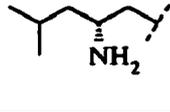
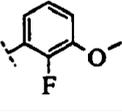
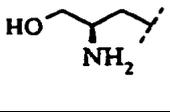
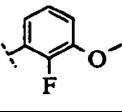
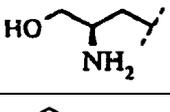
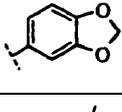
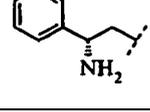
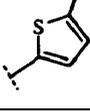
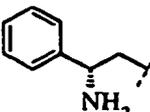
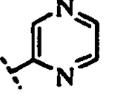
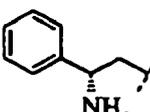
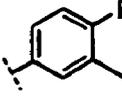
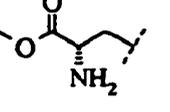
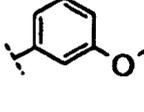
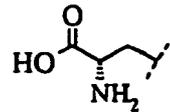
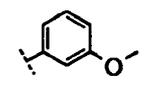
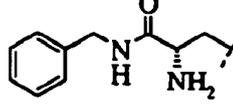
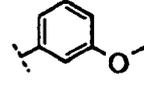
Tabla 8

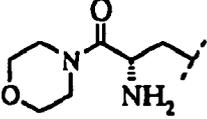
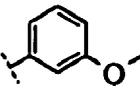
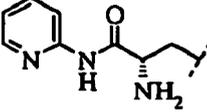
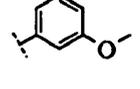
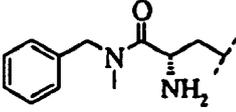
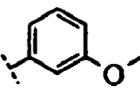
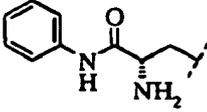
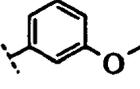
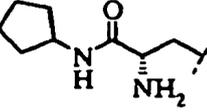
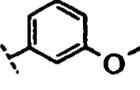
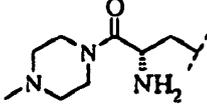
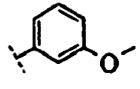
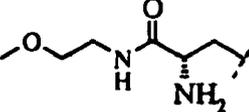
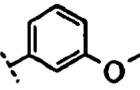
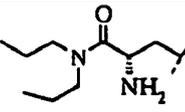
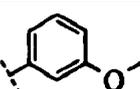
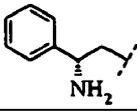
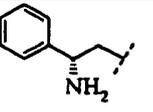
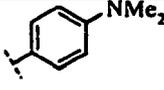
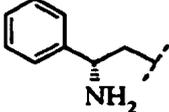
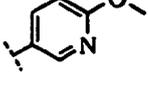
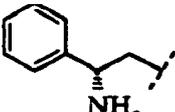
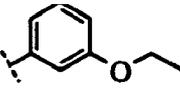


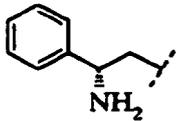
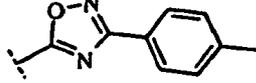
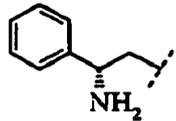
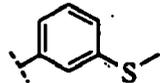
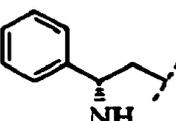
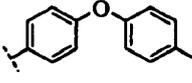
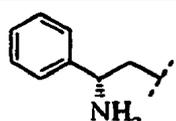
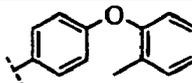
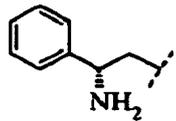
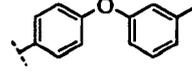
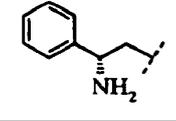
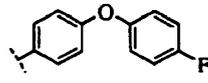
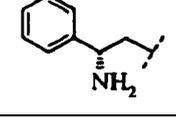
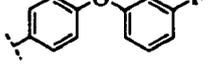
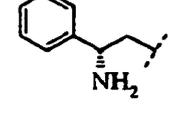
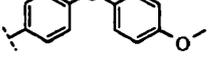
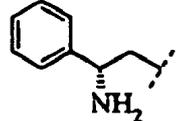
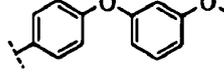
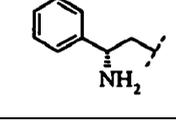
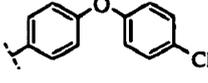
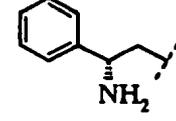
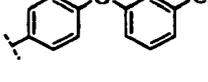
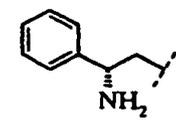
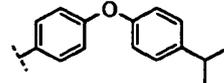
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-1			491,5	492
8-2			509,5	510
8-3			509,5	510
8-4 Referencia		H	385,4	386
8-5			415,4	416
8-6			433,4	434
8-7 Referencia		H	385,4	386
8-8			415,4	416
8-9			415,4	416
8-10			433,4	434

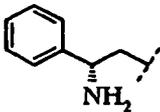
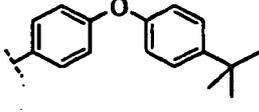
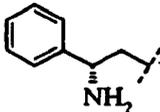
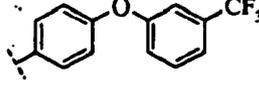
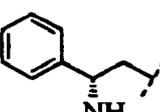
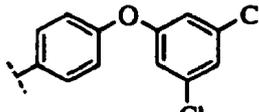
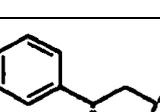
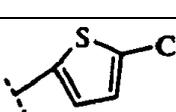
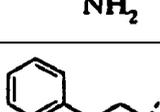
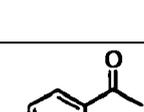
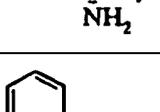
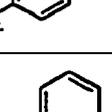
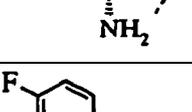
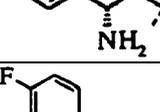
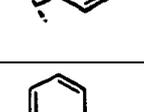
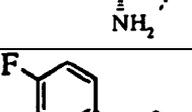
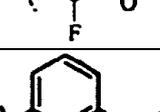
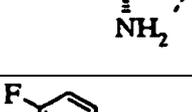
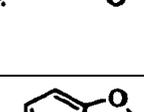
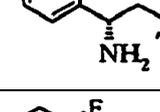
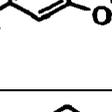
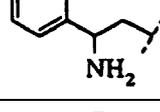
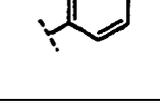
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-11			515,6	516
8-12 Referencia		H	391,5	392
8-13			495,5	496
8-14			495,5	496
8-15			539,6	540
8-16			477,5	478
8-17			479,5	480
8-18			539,6	540
8-19			505,5	506
8-20			501,5	502,2
8-21			501,5	502,2
8-22			465,5	450

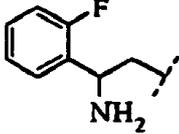
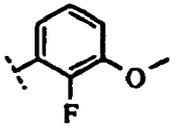
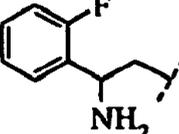
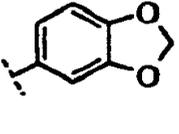
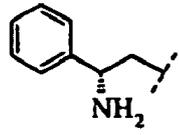
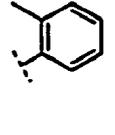
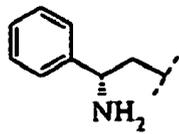
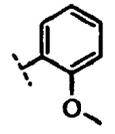
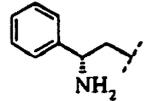
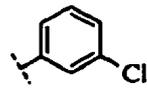
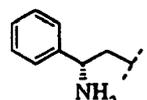
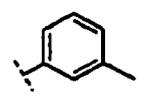
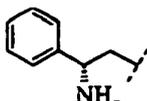
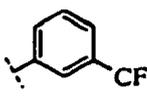
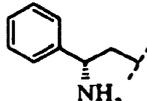
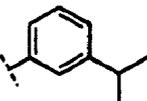
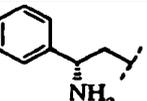
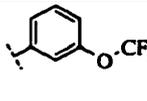
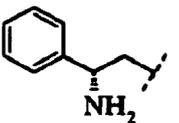
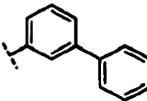
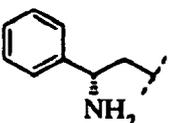
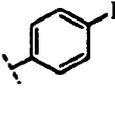
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})_n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-23			475,5	476,2
8-24			461,5	462,2
8-25			461,5	462,2
8-26			487,5	488,2
8-27			487,5	488,2
8-28			527,5	528
8-29			523,6	524
8-30			523,6	524
8-31			495,5	496
8-32			475,5	476,2
8-33			491,5	492
8-34			539,6	540

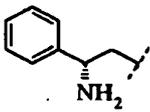
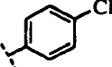
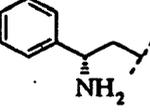
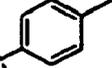
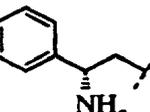
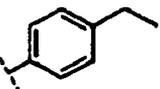
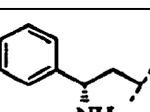
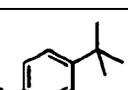
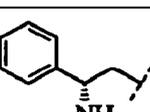
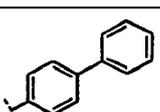
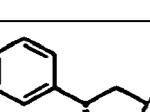
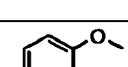
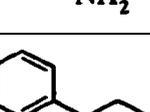
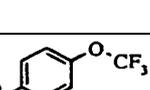
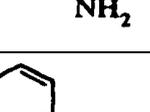
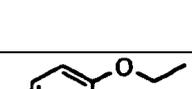
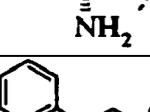
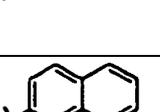
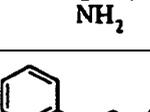
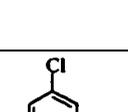
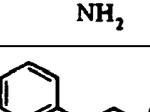
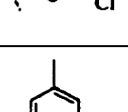
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-35			481,9	482
8-36			493,6	494
8-37			525,6	526
8-38			489,5	490,2
8-39			475,5	476,2
8-40			449,4	450
8-41			445,4	446
8-42 Referencia			467,5	469
8-43			449,5	450
8-44			479,5	480
8-45			459,4	460,2
8-46			445,4	446,1
8-47			534,6	535,2

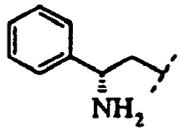
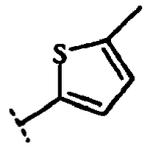
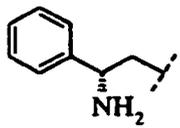
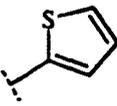
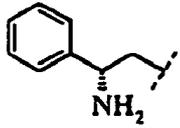
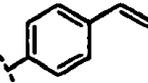
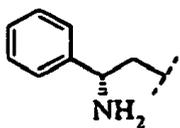
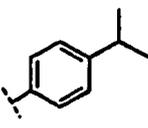
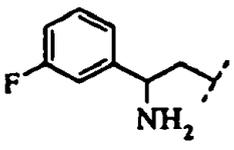
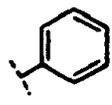
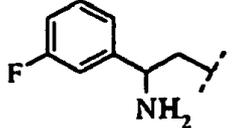
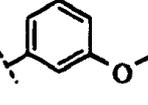
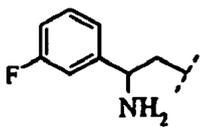
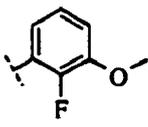
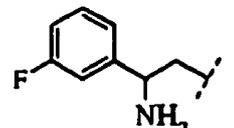
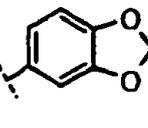
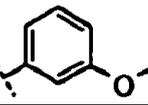
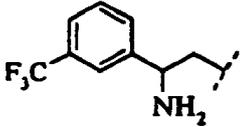
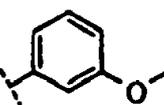
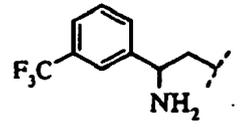
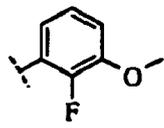
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})_n-$	-Q-R ₄	MS (calc)	MS Ion
8-48			514,5	515,2
8-49			521,5	522,2
8-50			548,6	549,2
8-51			520,3	521,2
8-52			512,6	513,2
8-53			527,6	528,2
8-54			502,5	503,2
8-55			528,6	529,3
8-56		H	371,4	372,1
8-57			490,6	491,2
8-58 Referencia			478,5	479,1
8-59			491,5	492,2

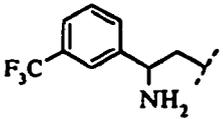
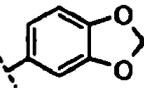
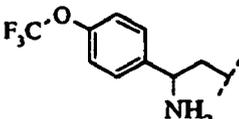
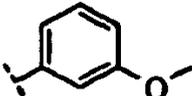
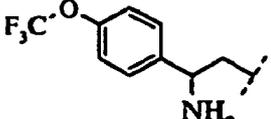
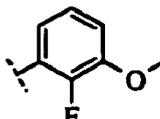
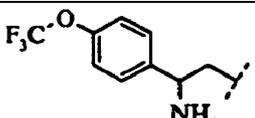
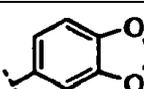
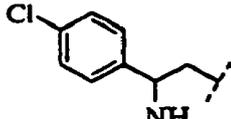
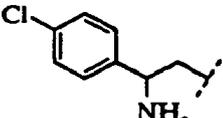
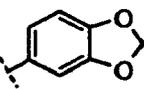
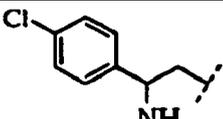
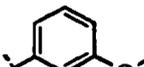
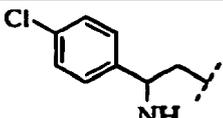
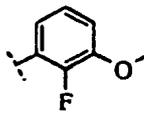
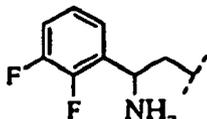
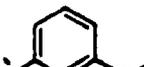
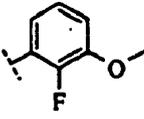
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-60 Referencia			515,5	516,2
8-61			493,6	494,1
8-62			553,6	554,2
8-63			553,6	554,2
8-64			553,6	554,2
8-65			557,6	558,2
8-66			557,6	558,2
8-67			569,6	570,2
8-68			569,6	570,2
8-69			574,0	574,2
8-70			574	574,2
8-71			581,7	582,3

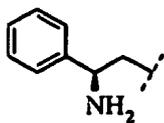
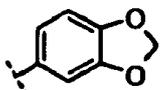
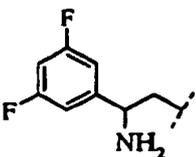
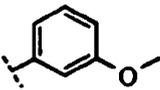
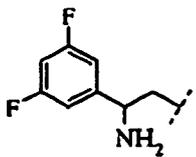
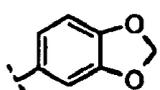
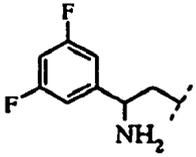
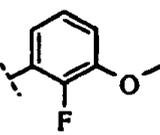
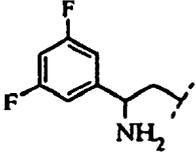
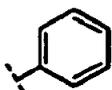
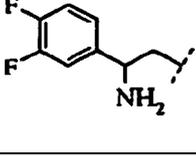
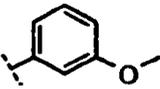
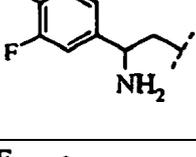
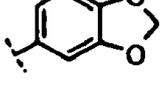
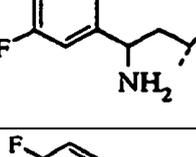
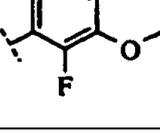
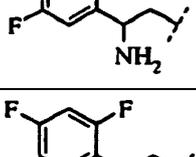
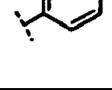
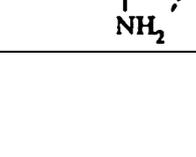
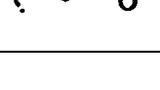
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})n-$	-Q-R ₄	MS (calc)	MS Ion
8-72			595,7	596,3
8-73			607,6	608,2
8-74			608,5	608,1
8-75 Referencia			488	488,1
8-76			489,5	490,2
8-77 Referencia			447,5	488,2
8-78 Referencia			465,5	466,1
8-79			513,5	514,1
8-80			495,5	496,2
8-81			509,5	510,1
8-82 Referencia			465,5	466,2
8-83			495,5	496,2

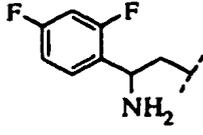
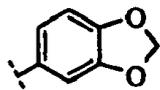
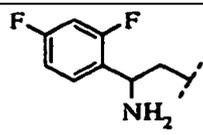
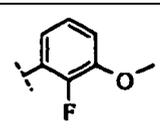
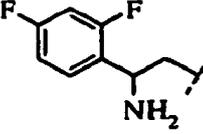
Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-84			513,5	514,2
8-85			509,5	510,2
8-86			461,5	462
8-87			477,5	478
8-88			481,9	482
8-89			461,5	462
8-90			515,5	516
8-91			489,6	490
8-92			531,5	532
8-93			523,6	524
8-94			465,5	466

Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})_n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-95			481,9	482
8-96			461,5	462
8-97			475,5	476
8-98			503,6	504
8-99			523,6	524
8-100			477,5	478
8-101			531,5	532
8-102			491,5	482
8-103			497,5	498
8-104			516,4	516
8-105			475,5	476

Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})n-$	$-Q-R_4$	MS (calc)	MS Ion
8-106 Referencia			467,5	468
8-107			453,5	454
8-108			476,5	474
8-109			489,6	490
8-110 Referencia			465,5	466,1
8-111			495,5	496,2
8-112			513,5	514,2
8-113			509,5	510,1
8-114			498,6	498
8-115			545,5	546,2
8-116			563,5	564,2

Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})_n$	-Q-R ₄	MS (calc)	MS Ion
8-117			559,5	560,2
8-118			561,5	562,2
8-119			579,5	580,2
8-120			575,5	576,2
8-121 Referencia			481,9	482,1
8-122			525,9	526,1
8-123			512	512,1
8-124			529,9	530,1
8-125 Referencia			483,5	484,1
8-126			513,5	496,2
8-127			531,5	532,1

Comp. N.º	$R_1R_2N(CR_{3a}R_{3b})_n-$	-Q-R ₄	MS (calc)	MS Ion
8-128			491,5	492,2
8-129			513,5	514,2
8-130			527,5	528,1
8-131			531,5	532,2
8-132 Referencia			483,5	484,1
8-133			513,5	514,2
8-134			527,5	528,2
8-135			531,5	532,2
8-136 Referencia			483,5	484,1
8-137			513,5	514,1

Comp. N.º	R ₁ R ₂ N(CR _{3a} R _{3b}) <i>n</i> -	-Q-R ₄	MS (calc)	MS Ion
8-138			527,5	528,2
8-139			531,5	532,2
8-140 Referencia			483,5	484,1

Ejemplo 6

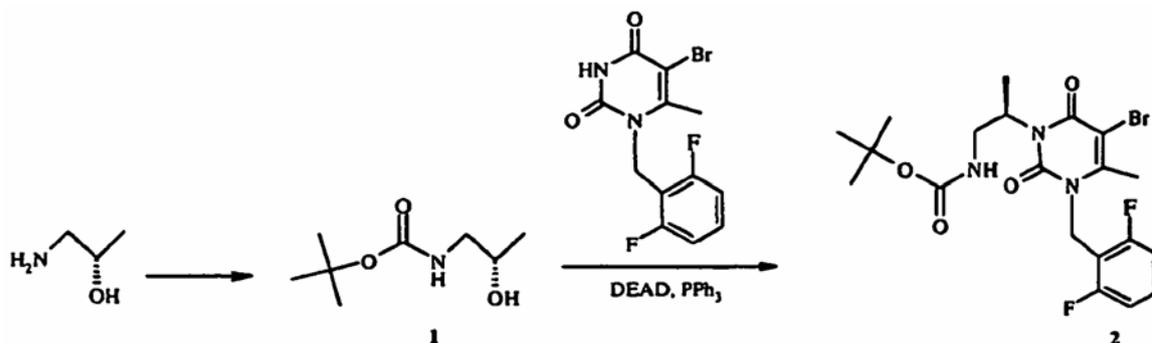
SÍNTESIS DE ÁCIDOS BORÓNICOS

Etapa A Ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico

- 5 n-Butil-litio (20 mL, 2,5 M) se añadió a una solución de tetrametilpiperidina (8,44 mL, 50 mmol) en THF (125 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. 2-Fluoroanisol (6,31 g, 50 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 8 horas a -78 °C. Trimetilborato (6,17 mL, 55 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en HCl 1 N (250 mL). La extracción con EtOAc seguida por evaporación dio un sólido pegajoso que se trituroó con hexanos para dar el producto (2,19 g, 26% de rendimiento).

10 **Ejemplo 7**

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A BOC-(S)-1-amino-2-propanol

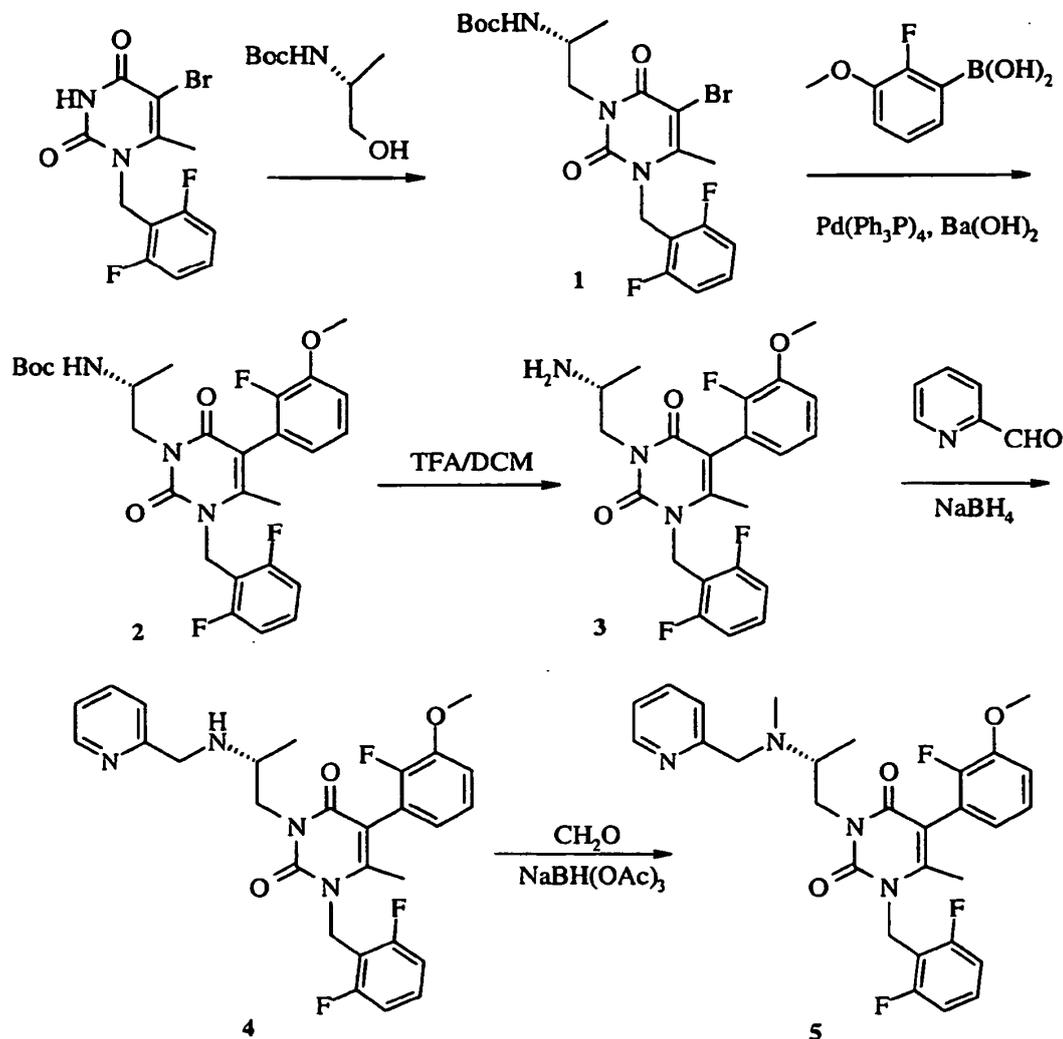
- 15 Di-t-butildicarbonato (6,76 g, 31 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de (S)-1-amino-2-propanol y trietilamina (4,4 mL, 31,5 mmol) en CH₂Cl₂ (75 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y durante 30 minutos a temperatura ambiente. La evaporación dio el producto 1 que se usó sin ulterior purificación.

Etapa B 3-(2-BOC-(R)-1-aminopropil)-5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-uracilo

- 20 5-Bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metiluracilo (3,31 g, 10 mmol) se suspendió en THF (200 mL). El compuesto 1 (1,84 g, 10,5 mmol) y trifetilfosfina (3,93 g, 15 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó. DEAD (2,36 mL, 15 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se volvió una solución. Después de agitar durante la noche, las sustancias volátiles se eliminaron y el residuo se cromatógráfico en sílice usando EtOAc/hexanos como eluyente para dar el sólido blanco 2 (4,57 g, 94% de rendimiento).

Ejemplo 8

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A

- 5 Una solución de N-(t-butiloxycarbonil)-D- α -alaninol (1,75 g, 10 mmol) en THF anhidro (15 mL) se trató con 5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metiluracilo (3,31 g, 10 mmol) y trifetilfosfina (3,15 g, 12 mmol) a temperatura ambiente, luego se introdujo di-terc-butilazodicarboxilato (2,76 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y las volátiles se evaporaron. El residuo se dividió en NaHCO₃/H₂O saturado y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por cromatografía flash (sílice, 1:2 EtOAc/hexanos) para dar el compuesto 1 (4,69 g, 96,1 %), MS (Cl) *m/z* 388,0, 390,0 (MH⁺-Boc).

Etapa B

- 15 Al compuesto 1 (1,0 g, 2,05 mmol) en bencemp/EtOH/etilenglicoldimetiléter (20/2/22 mL) se añadió ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (435 mg, 2,56 mmol) y Ba(OH)₂ saturado/agua (- 0,5 M, 15 mL). La mezcla de reacción se desoxigenó con N₂ durante 10 min, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (242 mg, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche bajo la protección de N₂. La mezcla de reacción se dividió en salmuera y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó, se purificó por cromatografía flash (sílice, 40% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto 2 (450 mg, 41,2%), MS (Cl) *m/z* 434,2 (MH⁺-Boc).

Etapa C

- 20 TFA (2 mL) se añadió a una solución de 2 (267 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se dividió en NaHCO₃ saturado/agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por HPLC en fase inversa (columna C-18, 15-75% de acetonitrilo/agua) para dar el compuesto 3, MS (Cl) *m/z* 434,2 (MH⁺).

Etapa D

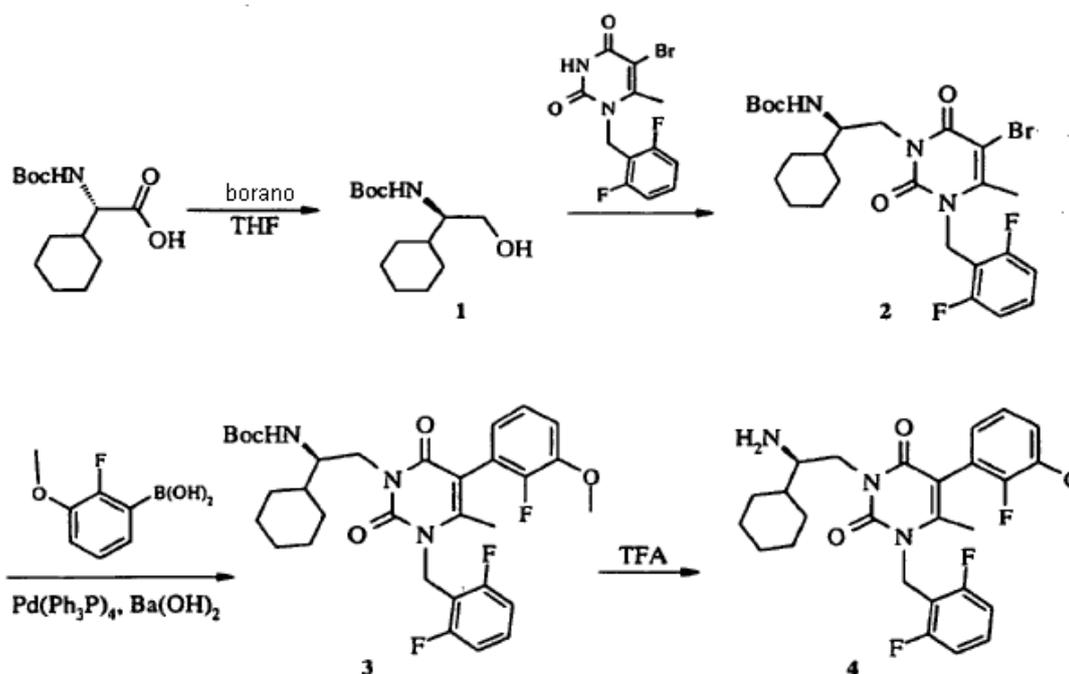
2-Piridincarboxialdehído (80 mg, 0,75 mmol) se añadió a una solución de **3** (267 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. NaBH₄ (56 mg, 1,5 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se dividió en NaHCO₃ saturado/agua y diclorometano. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por HPLC en fase inversa (columna C-18, 15-75% de acetonitrilo/agua) para dar el compuesto **4**, MS (Cl) *m/z* 525,20 (MH⁺).

Etapa E

A una solución de **4** (20 mg, 0,04 mmol) en dicloroetano (2 mL) se añadió 1 gota de formaldehído (solución al 37% en agua) y NaBH(OAc)₃ (16 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se dividió en agua y diclorometano. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por HPLC en fase inversa (columna C-18, 15-75% de acetonitrilo/agua) para dar el compuesto **5**, MS (Cl) *m/z* 539,20 (MH⁺).

Ejemplo 9

15 SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A

Una solución de N^α-(*t*-butiloxicarbonil)-L- α -ciclohexilglicina (2,0 g, 7,77 mmol) en THF anhidro (10 mL) se enfrió hasta 0 °C. Una solución de borano (1 M en THF, 15,5 mL, 15,5 mmol) se añadió lentamente y luego se calentó hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó con MeOH (5 mL), las volátiles se evaporaron y el residuo se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado/agua y salmuera y luego se secó (sulfato de sodio) y se evaporó para dar el compuesto **1** (1,26 g, 66,7%), MS (Cl) *m/z* 144,20 (MH⁺-Boc).

Etapa B

Una solución de **1** (638 mg, 2,62 mmol) en THF (10 mL) se trató con 5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metiluracilo (869 mg, 2,62 mmol) y trifetilfosfina (1,03 g, 3,93 mmol) a temperatura ambiente, luego se introdujo di-*tert*-butilazodicarboxilato (906 mg, 3,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y las volátiles se evaporaron. El residuo se dividió en NaHCO₃ saturado/H₂O y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por cromatografía flash (sílice, 25% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **2** (1,39 g, 95,4%), MS (Cl) *m/z* 456,10, 458,10 (MH⁺-Boc).

Etapa C

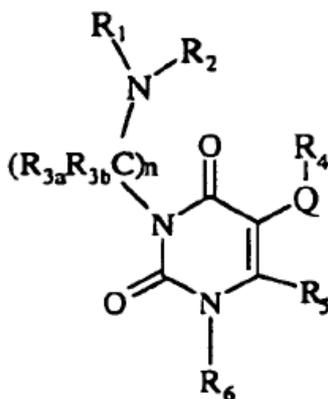
5 El compuesto **2** (1,0 g, 1,79 mmol) en benceno/EtOH/etilenglicoldimetiléter (20/2/22 mL) se añadió ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (382 mg, 2,24 mmol) y Ba(OH)₂ saturado/agua (- 0,5 M, 15 mL). La mezcla de reacción se desoxigenó con N₂ durante 10 min, se añadió tetrakis(trifenilfosina)paladio (0) (208 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche bajo la protección de N₂. La mezcla de reacción se dividió en salmuera y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por cromatografía flash (sílice, 30% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **3** (348 mg, 32,3%), MS (CI) *m/z* 502,20 (MH⁺-Boc).

Etapa D

10 Una solución de **3** (300 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió TFA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se dividió en NaHCO₃ saturado/agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por HPLC en fase inversa (columna C-18, 15-75% de ACN/agua) para dar el compuesto **4**, MS (CI) *m/z* 502,20 (MH⁺).

Por medio del procedimiento anterior, también se prepararon los compuestos de la siguiente Tabla 9.

Tabla 9



15

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
					(calc.)	(obs.)
9-1	Me				485,5	486
9-2	Me				589,6	590
9-3	Me				526,6	527
9-4	Me				485,5	486
9-5	Me				513,5	514

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-6	Me				529,5	530
9-7	Me				512,5	513
9-8	Me				518,6	519
9-9	Me				532,6	533
9-10	Me				427	428
9-11	Me				505,6	506
9-12	Me				519,6	520
9-13	Me				520,6	521
9-14	Me				534,6	535
9-15	Me				532,6	533
9-16	Me				560,6	561
9-17	Me				534,6	535

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-18	Me				534,6	535
9-19	Me				529,6	530
9-20	Me				549,6	550
9-21	Me				554,6	555
9-22	Me				554,6	555
9-23	Me				575,6	576
9-24	Me				538,6	539
9-25	Me				537,6	538
9-26	Me				441,5	442
9-27	Me				546,6	547
9-28	Me				538,6	539
9-29	Me				579,6	447

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-30	Me				567,6	447
9-31	Me				533,6	534
9-32	Me				689,6	690
9-33	Me				590,7	591
9-34	Me				517,6	518
9-35	Me				666,7	667
9-36	Me				561,6	562
9-37	Me				574,6	575
9-38	Me				559,6	560
9-39	Me				643,7	644
9-40	Me				643,1	643
9-41	Me				561,7	562

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-53	Me				500,5	501
9-54	Me				485,5	373
9-55	Me				569,6	372
9-56	Me				569,0	569
9-57	Me				487,6	373
9-58	Me				592,6	593
9-59	Me				495,5	399
9-60	Me				531,6	532
9-61	Me				519,5	399
9-62	Me				485,5	399
9-63	Me				641,5	642
9-64	Me				542,6	543

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-65	Me				469,5	470
9-66	Me				618,6	619
9-67	Me				513,5	514
9-68	Me				526,5	527
9-69	Me				511,6	512
9-70	Me				595,0	595
9-71	Me				513,6	399
9-72	Me				618,6	619
9-73	Me				493,6	397
9-74	Me				529,6	397
9-75	Me				517,6	397
9-76	Me				483,6	397

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-77	Me				639,6	640
9-78	Me				540,7	541
9-79	Me				467,6	468
9-80	Me				616,7	617
9-81	Me				511,6	512
9-82	Me				524,6	525
9-83	Me				509,6	510
9-84	Me				593,7	594
9-85	Me				593,1	593
9-86	Me				511,7	512
9-87	Me				578,6	579

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-88	Me				616,7	617
9-89	Me				509,5	413
9-90	Me				545,6	413
9-91	Me				533,6	413
9-92	Me				499,6	500
9-93	Me				556,6	557
9-94	Me				483,5	484
9-95	Me				632,7	633
9-96	Me				527,6	528
9-97	Me				540,6	541
9-98	Me				525,6	526

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-110	Me				520,57	521,2
9-111	Me				552,61	553,3
9-112	Me				554,63	555,3
9-113	Me				570,63	571,3
9-114	Me				581,66	582,2
9-115	Me				525,98	526,2
9-116	Me				540,00	540,2
9-117	Me				525,98	526,2
9-118	Me				543,97	544,2
9-119	Me				560,42	561,1

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-120	Me				540,00	540,2
9-121	Me				574,45	574,0
9-122	Me				563,64	564,2
9-123	Me				497,58	498,2
9-124	Me				483,55	484,2
9-125	Me				469,52	470
9-126	Me				519,58	520,2
9-127	Me				520,57	521,2
9-128	Me				583,63	584,2
9-129	Me				535,58	536,2
9-130	Me				583,63	584,2
9-131	Me				501,57	502,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-132	Me				529,62	528
9-133	Me				556,60	557
9-134	Me				578,61	578
9-135	Me				540,60	541
9-136	Me				559,65	560,4
9-137	Me				547,64	548,5
9-138	Me				545,50	546,4
9-139	Me				585,62	586,4
9-140	Me				657,75	658,4
9-141	Me				561,66	562,6
9-142	Me				598,60	599,3
9-143	Me				598,60	599,3

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-144	Me				549,57	550,4
9-145	Me				639,59	640,4
9-146	Me				608,68	609,4
9-147	Me				607,65	608,2
9-148	Me				549,61	550,4
9-149	Me				485,54	486,4
9-150	Me				473,53	474
9-151	Me				471,39	472,2
9-152	Me				511,51	512,4
9-153	Me				583,65	584,2
9-154	Me				487,56	488,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-155	Me				524,49	525,4
9-156	Me				524,49	525,4
9-157	Me				527,62	528,4
9-158	Me				475,46	476,3
9-159	Me				565,48	566,4
9-160	Me				534,57	535,4
9-161	Me				533,55	534,5
9-162	Me				475,50	476,3
9-163	Me				499,55	500,4
9-164	Me				497,41	498,3
9-165	Me				537,53	538,4

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-166	Me				609,67	610,3
9-167	Me				513,58	514,6
9-168	Me				550,51	551,3
9-169	Me				550,51	551,2
9-170	Me				553,64	554,3
9-171	Me				501,48	502,3
9-172	Me				591,50	592,4
9-173	Me				560,59	561,3
9-174	Me				559,57	560,4
9-175	Me				501,52	502,3
9-176	Me				509,63	510,6
9-177	Me				497,62	498,5

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b})n-	-Q-R ₄	MW	MW
9-178	Me				495,48	496,5
9-179	Me				535,60	536,6
9-180	Me				607,74	608,4
9-181	Me				511,65	512,5
9-182	Me				548,58	549,4
9-183	Me				551,71	552,4
9-184	Me				499,55	500,4
9-185	Me				589,57	590,5
9-186	Me				558,66	559,3
9-187	Me				557,64	558,3
9-188	Me				499,59	500,4
9-189	Me				525,59	526,4

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-190	Me				513,58	514,2
9-191	Me				511,44	512,5
9-192	Me				551,56	552,3
9-193	Me				623,69	624,4
9-194	Me				564,54	565,4
9-195	Me				564,54	565,4
9-196	Me				567,67	568,5
9-197	Me				515,51	516,3
9-198	Me				605,53	606,4
9-199	Me				574,6	575,4
9-200	Me				573,6	574,3

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-201	Me				515,6	516,3
9-202	Me				543,56	544,2
9-203	Me				609,07	609,2
9-204	Me				593,54	595,2
9-205	Me				498,62	499,3
9-206	Me				484,59	485,2
9-207	Me				595,64	596,4
9-208	Me				532,58	533,2
9-209	Me				532,58	533,2
9-210	Me				574,62	575
9-211 Referencia	Me			Br	564,42	466/46 4

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-212 Referencia	Me				564,42	464/466
9-213	Me				575,69	576,3
9-214	Me				597,65	535,3
9-215	Me				597,65	598,2
9-216	Me				627,68	628,3
9-217	Me				517,57	518,2
9-218	Me				585,62	586,2
9-219	Me				617,69	618,2
9-220	Me				545,62	546,2
9-221	Me				576,68	577,3
9-222	Me				533,61	534,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	MW
9-223	Me				491,53	492,2
9-224	Me				519,58	520,2
9-225	Me				622,71	623,3
9-226	Me				501,59	502,3
9-227	Me				460,49	461,2
9-228	Me				523,55	524,2
9-229	Me				553,57	554,2
9-230	Me				443,46	444,2
9-231	Me				511,51	512,2
9-232	Me				543,58	544,2
9-233	Me				429,44	430,1

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-234	Me				471,52	472,2
9-235	Me				502,57	503,3
9-236	Me				459,50	460,2
9-237	Me				417,42	418,1
9-238	Me				445,48	446,1
9-239	Me				548,60	549,2
9-240	Me				500,56	501,2
9-241	Me				527,60	528,3
9-242	Me				486,51	487,2
9-243	Me				549,57	550,2
9-244	Me				579,59	580,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-245	Me				469,48	470,2
9-246	Me				537,53	538,2
9-247	Me				569,60	570,2
9-248	Me				497,53	498,2
9-249	Me				528,59	529,2
9-250	Me				485,52	486,2
9-251	Me				443,44	444,1
9-252	Me				471,50	472,2
9-253	Me				574,62	575,2
9-254	Me				526,58	527,2
9-255	Me				525,68	526,3
9-256	Me				484,58	485,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-257	Me				547,64	548,3
9-258	Me				577,66	578,3
9-259	Me				467,55	468,2
9-260	Me				535,60	536,2
9-261	Me				567,67	568,3
9-262	Me				495,61	496,2
9-263	Me				526,66	527,3
9-264	Me				483,59	484,25
9-265	Me				441,51	442,2
9-266	Me				469,57	470,3
9-267	Me				572,69	573,3
9-268	Me				524,65	525,3

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-269	Me				541,63	542,3
9-270	Me				500,54	501,2
9-271	Me				563,59	564,2
9-272	Me				593,62	594,2
9-273	Me				483,51	484,2
9-274	Me				551,56	552,2
9-275	Me				583,63	584,2
9-276	Me				511,56	512,2
9-277	Me				542,62	543,3
9-278	Me				499,55	500,3

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-279	Me				457,47	458,2
9-280	Me				485,52	486,2
9-281	Me				588,65	589,3
9-282	Me				560,42	560
9-283	Me				539,66	540
9-284	Me				509,59	510
9-285 Referencia	Me				510,60	511,5
9-286	Me				538,56	539,5
9-287 Referencia	Me				516,58	517,4
9-288	Me				547,64	547
9-289	Me				519,56	534
9-290	Me				523,55	524,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-291	Me				615,65	616,3
9-292	Me				507,55	508,2
9-293	Me				522,56	523,6
9-294	Me				508,54	509,5
9-295	Me				537,57	538,7
9-296	Me				552,59	553,2
9-297	Me				538,56	539,5
9-298	Me				469,58	470,3
9-299	Me				484,59	485,3
9-300	Me				470,57	471,3
9-301	Me				546,65	547
9-302	Me				513,53	514

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-303	Me				495,56	496
9-304	Me				523,55	524
9-305	Me				537,57	538
9-306	Me				572,62	573
9-307	Me				537,57	538,3
9-308 Referencia	Me			Br	505,36	505/ 507
9-309	Me				522,56	523
9-310	Me				505,56	506
9-311	Me				469,52	470
9-312	Me				505,56	506
9-313	Me				469,52	470
9-314	Me				519,58	520

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-315	Me				483,55	484
9-316	Me				519,58	520
9-317	Me				483,55	484
9-318	Me				534,60	535,3
9-319	Me				534,60	535,3
9-320	Me				511,56	512,5
9-321	Me				578,63	598
9-322	Me				427,44	428,1
9-323	Me				517,57	518,2
9-324	Me				518,56	519,2
9-325	Me				648,70	649,5
9-326	Me				561,66	562,5

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b})n-	-Q-R ₄	MW
9-327	Me				602,07 447,3
9-328	Me				491,53 447,4
9-329	Me				503,54 447,3
9-330	Me				519,58 447,2
9-331	Me				676,68 677,5
9-332	Me				604,65 605,3
9-333	Me				595,68 596,4
9-334	Me				632,70 633,4
9-335	Me				698,81 699,5
9-336	Me				574,62 575,4
9-337	Me				636,73 637,5

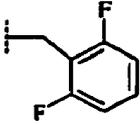
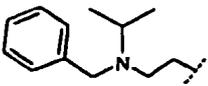
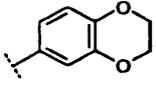
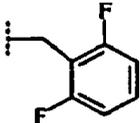
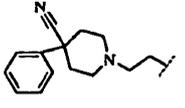
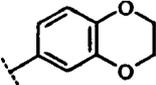
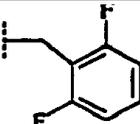
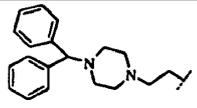
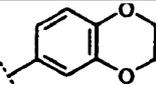
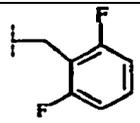
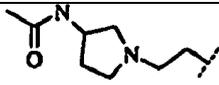
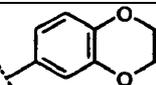
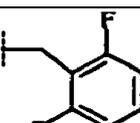
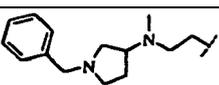
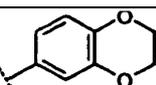
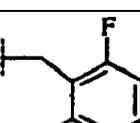
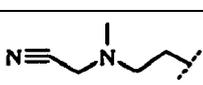
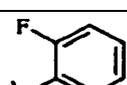
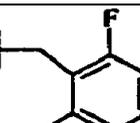
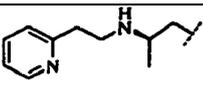
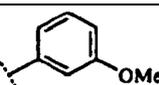
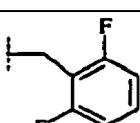
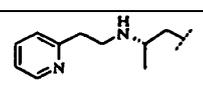
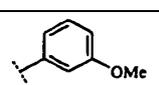
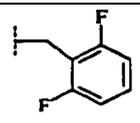
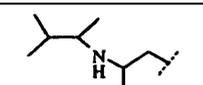
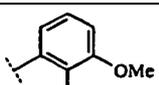
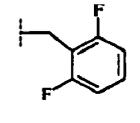
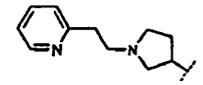
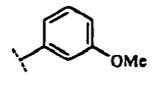
Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-338	Me				574,59	575,4
9-339	Me				558,60	559,3
9-340	Me				487,56	488,3
9-341	Me				527,97	373,3
9-342	Me				417,42	373,1
9-343	Me				429,44	373,3
9-344	Me				445,48	373,2
9-345	Me				602,57	603,5
9-346	Me				530,54	531,3
9-347	Me				521,58	373,1
9-348	Me				558,60	559,3

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-349	Me				624,70	625,3
9-350	Me				442,43	373,3
9-351	Me				500,51	501,4
9-352	Me				562,63	563,4
9-353	Me				600,61	601,3
9-354	Me				584,62	585,2
9-355	Me				616,06	201,3
9-356	Me				513,58	399,2
9-357	Me				553,99	399,2
9-358	Me				443,44	399,3
9-359	Me				455,45	399,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-360	Me				471,50	399,3
9-361	Me				628,59	629,6
9-362	Me				556,56	557,3
9-363	Me				547,59	548,5
9-364	Me				584,62	585,2
9-365	Me				650,72	651,2
9-366	Me				468,45	399,1
9-367	Me				526,53	527,3
9-368	Me				588,65	589,5
9-369	Me				598,68	599,4

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n	-Q-R ₄	MW	
9-370	Me				582,69	583,4
9-371	Me				511,65	512,5
9-372	Me				552,06	397
9-373	Me				441,51	397,1
9-374	Me				453,53	397
9-375	Me				469,57	397,1
9-376	Me				626,66	627,6
9-377	Me				554,63	555,5
9-378	Me				545,67	546,4
9-379	Me				582,69	583,3
9-380	Me				648,79	649,6

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-381	Me				524,60	525,5
9-382	Me				586,72	587,5
9-383	Me				614,64	615,5
9-384	Me				598,64	599,4
9-385	Me				527,60	528,2
9-386	Me				568,01	568,5
9-387	Me				457,47	458
9-388	Me				485,52	486,3
9-389	Me				642,62	643,7
9-390	Me				570,59	571

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-391	Me				561,62	562,5
9-392	Me				598,64	599,4
9-393	Me				664,74	665,5
9-394	Me				540,56	541,6
9-395	Me				602,67	603,6
9-396	Me				442,43	373,3
9-397	Me				520,57	521,3
9-398	Me				520,57	521,2
9-399	Me				503,56	504,2
9-400	Me				532,58	533,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-401	Me				506,55	507
9-402	Me				506,55	507
9-403	Me				515,55	416
9-404	Me				531,6	532
9-405	Me				549,5	550
9-406	Me				550,57	550
9-407	Me				534,60	535
9-408	Me				534,60	535
9-409	Me				538,56	539
9-410	Me				524,54	525
9-411	Me				554,63	555

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-412 Referencia	Me			H	335,35	336
9-413 Referencia	Me			Br	533,41	533/535
9-414	Me				459,46	460
9-415 Referencia	Me			H	454,51	455
9-416	Me				534,60	535,5
9-417	Me				520,57	521,5
9-418	Me				557,99	558
9-419	Me				539,55	540
9-420	Me				553,57	554
9-421	Me				537,57	538
9-422	Me				539,55	540
9-423	Me				553,57	554

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-424	Me				541,54	542
9-425	Me				541,54	542
9-426	Me				568,66	569
9-427	Me				664,14	664,2
9-428	Me				614,13	614,2
9-429	Me				590,04	590,2
9-430	Me				630,08	630,2
9-431	Me				469,48	470,2
9-432	Me				482,48	483,1
9-433	Me				466,52	467,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-434	Me				516,54	517,2
9-435	Me				595,68	596,3
9-436	Me				595,68	596,3
9-437	Me				538,56	539,2
9-438	Me				552,59	553,3
9-439	Me				506,55	507,2
9-440	Me				506,55	507,2
9-441	Me				520,57	521,2
9-442	Me				520,57	521,2
9-443	Me				537,57	538
9-444	Me				521,56	522,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-445	Me				521,56	522,2
9-446	Me				523,55	524,2
9-447	Me				523,55	524,2
9-448	Me				523,55	524,2
9-449	Me				530,57	531,2
9-450	Me				530,57	531,2
9-451	Me				530,57	531,2
9-452	Me				533,61	534,3
9-453	Me				533,61	534,3
9-454	Me				533,61	534,2
9-455	Me				535,58	536,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-456	Me				547,64	548,3
9-457	Me				548,63	549,3
9-458	Me				549,57	550,2
9-459	Me				535,58	536,2
9-460	Me				547,59	548,3
9-461	Me				556,00	556,2
9-462	Me				556,00	556,2
9-463	Me				556,00	556,2
9-464	Me				557,99	558,2
9-465	Me				557,99	558,2
9-466	Me				573,55	574,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-467	Me				544,59	545,2
9-468	Me				558,62	559,2
9-469	Me				495,52	496,2
9-470	Me				538,56	539
9-471	Me				495,52	496,2
9-472	Me				519,58	520,2
9-473	Me				519,58	520,2
9-474	Me				519,58	520,2
9-475	Me				521,56	535,2
9-476	Me				533,61	534,2
9-477	Me				535,58	536,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-478	Me				549,61	550,2
9-479	Me				551,65	552,2
9-480	Me				555,62	556,3
9-481	Me				552,59	553
9-482	Me				537,57	538,2
9-483	Me				539,55	540,2
9-484	Me				539,55	540,2
9-485	Me				541,54	542,2
9-486	Me				541,54	542,2
9-487	Me				541,54	542,2
9-488	Me				548,56	549,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-489	Me				548,56	549,3
9-490	Me				551,60	552,3
9-491	Me				551,60	552,2
9-492	Me				553,57	554,2
9-493	Me				553,57	554,2
9-494	Me				553,57	554,2
9-495	Me				565,58	566,2
9-496	Me				565,63	566,3
9-497	Me				565,63	566,3
9-498	Me				566,62	566,2
9-499	Me				567,56	567,3

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-500	Me				567,60	568,2
9-501	Me				569,64	568,2
9-502	Me				573,61	570,2
9-503	Me				573,99	574,2
9-504	Me				573,99	574,2
9-505	Me				573,99	574,2
9-506	Me				575,98	574,2
9-507	Me				575,98	576,2
9-508	Me				591,54	592,2
9-509	Me				562,58	563,2
9-510	Me				513,51	514,2
9-511	Me				513,51	514,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-512	Me				524,54	525,2
9-513	Me				547,64	548,3
9-514	Me				557,99	558,2
9-515	Me				525,63	526,3
9-516	Me				511,60	512,3
9-517	Me				523,55	524
9-518	Me				521,53	522
9-519	Me				555,63	556
9-520 Referencia	Me			H	499,55	400 (MHBO C) ⁺
9-521 Referencia	Me			H	399,43	400
9-522 Referencia	Me			H	397,42	398
9-523 Referencia	Me			Br	478,33	478/48 0

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-524 Referencia	Me			Br	476,31	476/478
9-525	Me				505,56	506,3
9-526	Me				519,58	520,3
9-527	Me				505,56	506,2
9-528	Me				519,58	520,2
9-529	Me				471,54	472,2
9-530	Me				485,57	486,3
9-531	Me				499,59	500,3
9-532	Me				521,60	522,2
9-533	Me				527,65	528,3
9-534	Me				539,66	540,3
9-535	Me				583,75	584,4

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b})n-	-Q-R ₄	MW	
9-536	Me				523,62	524,3
9-537	Me				555,70	556,3
9-538	Me				483,55	484,2
9-539	Me				483,55	484,2
9-540	Me				497,58	498,3
9-541	Me				485,57	486,3
9-542	Me				499,59	500,3
9-543	Me				510,58	511,2
9-544	Me				513,62	514,3
9-545	Me				525,63	526,3
9-546	Me				501,54	502,2
9-547	Me				559,58	560,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-548	Me				515,57	516,2
9-549	Me				519,56	520,2
9-550	Me				557,99	558,2
9-551	Me				548,56	549,2
9-552	Me				541,54	542,2
9-553	Me				513,51	514,2
9-554	Me				543,60	544,2
9-555	Me				543,60	544,2
9-556	Me				529,58	530,1
9-557	Me				489,53	490,2
9-558	Me				557,65	558,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-559	Me				503,56	504,2
9-560	Me				545,64	546,2
9-561	Me				521,60	522,2
9-562	Me				537,57	538,2
9-563	Me				517,58	518,2
9-564	Me				559,66	560,2
9-565	Me				548,56	549,2
9-566	Me				515,57	516,2
9-567	Me				501,54	502,2
9-568	Me				515,57	516,2
9-569	Me				513,51	514,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-570	Me				529,58	530,2
9-571	Me				539,55	540,2
9-572	Me				557,65	558,3
9-573	Me				545,64	546,3
9-574	Me				503,56	504,3
9-575	Me				546,65	547,3
9-576	Me				559,66	560,3
9-577	Me				565,63	566,3
9-578	Me				548,56	549,2
9-579	Me				607,71	608,4
9-580	Me				505,53	506,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-581	Me				524,54	525,2
9-582	Me				538,56	539,2
9-583	Me				523,55	524,2
9-584	Me				523,55	524,2
9-585	Me				519,58	520,2
9-586	Me				535,58	536,2
9-587	Me				523,55	524,2
9-588	Me				521,56	522,2
9-589	Me				529,6	530,2
9-590	Me				531,61	532,3
9-591	Me				541,56	542,3
9-592	Me				513,51	514,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-593	Me				527,54	528,2
9-594	Me				601,74	602,4
9-595	Me				541,56	542,2
9-596	Me				543,62	542,2
9-597	Me				483,55	484,2
9-598	Me				471,54	472,1
9-599	Me				485,57	486,3
9-600	Me				499,59	500,3
9-601	Me				601,74	602,4
9-602	Me				527,54	528,2
9-603	Me				513,51	514,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-604	Me				546,63	547
9-605	Me				524,99	525
9-606	Me				501,54	502,2
9-607	Me				557,99	558,2
9-608	Me				541,54	542,2
9-609	Me				539,55	540,3
9-610	Me				601,74	602,4
9-611	Me				573,69	574,3
9-612	Me				545,64	546,3
9-613	Me				503,56	504,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-614	Me				541,61	542,3
9-615	Me				475,50	476,2
9-616	Me				489,53	490,3
9-617	Me				505,53	506,30
9-618	Me				526,55	527,2
9-619	Me				539,55	540,2
9-620	Me				539,55	540,2
9-621	Me				529,58	530,2
9-622	Me				608,47	608,1
9-623	Me				524,54	525,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b})n-	-Q-R ₄	MW	
9-624	Me				559,53	560,2
9-625	Me				513,51	514,2
9-626	Me				530,56	531,2
9-627	Me				530,56	531,2
9-628	Me				592,40	594,1
9-629	Me				519,58	520,2
9-630	Me				521,58	522,2
9-631	Me				507,55	508,3
9-632	Me				525,54	526,2
9-633	Me				541,99	542,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b})n-	-Q-R ₄	MW	MW
9-634	Me				537,57	538,3
9-635	Me				581,58	582,2
9-636	Me				551,60	552,3
9-637	Me				523,55	524,2
9-638	Me				575,55	576,2
9-639	Me				521,58	522,2
9-640	Me				573,55	574,2
9-641	Me				591,54	592,2
9-642	Me				629,67	630
9-643	Me				607,66	608
9-644	Me				643,70	644

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-655	Me				475,50	476,2
9-656	Me				503,56	504,3
9-657	Me				487,51	488,3
9-658	Me				501,54	502,2
9-659	Me				524,54	525,2
9-660	Me				543,53	544,2
9-661	Me				489,53	490,3
9-662	Me				541,56	542,3
9-663	Me				557,99	558,2
9-664	Me				526,55	527,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-665	Me				541,56	542,3
9-666	Me				559,53	560,2
9-667	Me				524,54	525,2
9-668	Me				513,51	514,2
9-669	Me				517,58	518,2
9-670	Me				524,54	525,2
9-671	Me				501,54	502
9-672	Me				639,66	540
9-673	Me				679,73	680
9-674	Me				659,70	660

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-675	Me				543,62	544,3
9-676	Me				543,62	544,3
9-677	Me				564,02	564,2
9-678	Me				531,61	532,3
9-679	Me				529,6	530,2
9-680	Me				539,55	540,2
9-681	Me				517,58	518,3
9-682	Me				537,57	538,2
9-683	Me				545,64	544,3
9-684	Me				539,55	540,2
9-685	Me				487,51	488,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-686	Me				609,77	610,3
9-687	Me				569,64	570,2
9-688	Me				531,61	532,3
9-689	Me				601,74	602,4
9-690	Me				557,99	558,2
9-691	Me				549,59	550,2
9-692	Me				517,58	518,2
9-693	Me				503,56	504,3
9-694	Me				503,56	504,3
9-695	Me				503,51	504

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-696	Me				537,53	538,2
9-697	Me				551,60	552,3
9-698	Me				529,6	530,2
9-699	Me				543,62	544,3
9-700	Me				529,6	530,2
9-701	Me				543,62	544,3
9-702	Me				523,55	524,2
9-703	Me				549,54	450
9-704	Me				503,56	504,3
9-705	Me				608,47	610,1
9-706	Me				529,58	530,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-707	Me				517,58	518,2
9-708	Me				503,56	504,3
9-709	Me				535,56	536,2
9-710	Me				489,53	490,2
9-711	Me				489,53	490,2
9-712	Me				503,56	504,2
9-713	Me				503,56	504,2
9-714	Me				489,53	490,2
9-715	Me				489,53	490,2
9-716	Me				523,55	524,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-717	Me				517,54	518,2
9-718	Me				523,55	524
9-719	Me				517,58	518,3
9-720	Me				535,57	536,3
9-721	Me				531,61	532,3
9-722	Me				503,56	504,3
9-723	Me				517,54	518
9-724	Me				543,60	544
9-725	Me				530,56	531
9-726	Me				553,57	554

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-727	Me				523,55	524,2
9-728	Me				509,52	510,2
9-729	Me				515,57	516,3
9-730	Me				529,6	530,3
9-731	Me				519,56	520,2
9-732	Me				487,51 9	488
9-733	Me				503,56 2	504
9-734	Me				517,6	518,2
9-735	Me				485,6	486,2
9-736	Me				541,6	542

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b})n-	-Q-R ₄	MW	
9-737	Me				509,5	510,2
9-738	Me				491,5	492,2
9-739	Me				543,6	544,3
9-740	Me				515,6	516,3
9-741	Me				513,5	514
9-742	Me				637,8	638
9-743	Me				637,7	638
9-744	Me				625,7	626
9-745	Me				553,6	554
9-746	Me				661,6	662
9-747	Me				505,5	506,2

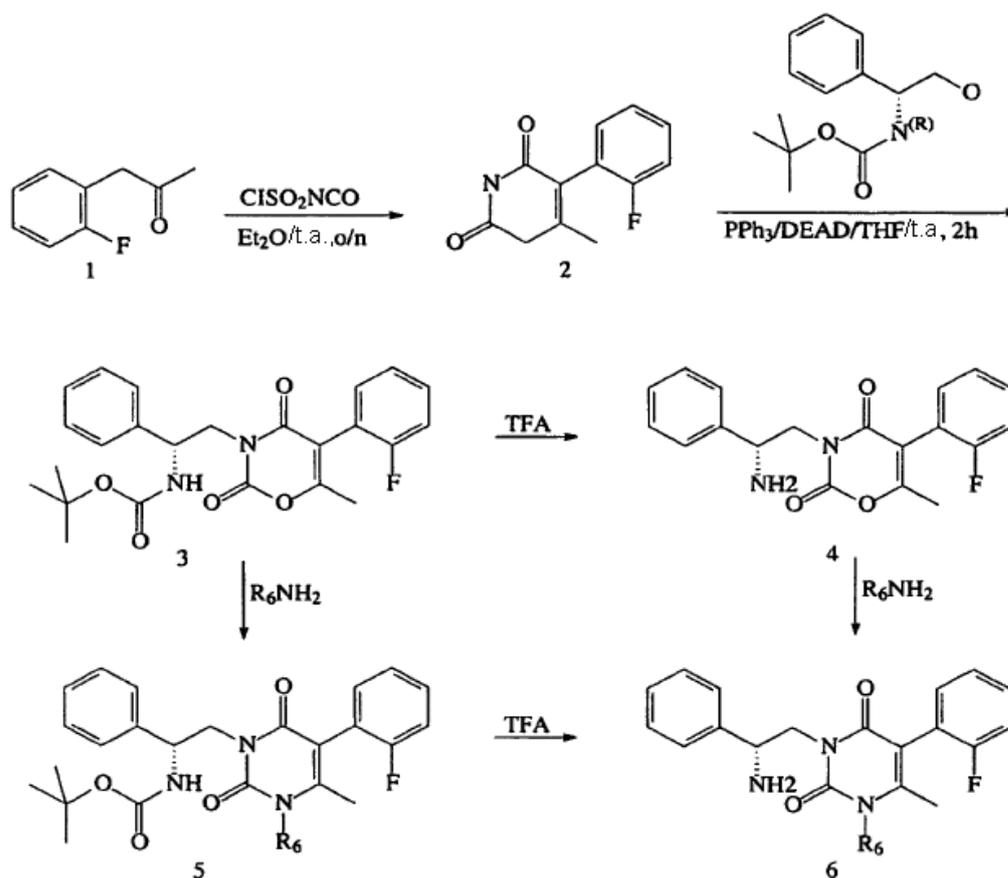
Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-748	Me				519,5	520,2
9-749	Me				517,5	518
9-750	Me				489,5	490,2
9-751	Me				541,6	542
9-752	Me				536,5	537
9-753	Me				529,5	530
9-754	Me				542,6	543
9-755	Me				471,5	472,2
9-756	Me				485,5	486,2
9-757	Me				559,6	460,2
9-758	Me				527,6	428,2

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-759	Me				483,6	484,2
9-760	Me				511,6	512,2
9-761	Me				49,6	500,2
9-762	Me				497,6	498,2
9-763	Me				525,6	526,2
9-764	Me				533,5	534,2
9-765	Me				455,5	456,2
9-766	Me				455,5	456,2
9-767	Me				459,5	460,1
9-768	Me				459,5	459
9-769	Me				489,5	489

Comp. N.º	R ₅	R ₆	NR ₁ R ₂ - (CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
9-770	Me				487,5	488
9-771 Referencia	Me			Br	442,3	442
9-772 Referencia	Me			H	363,4	364
9-773	Me				587,6	588
9-774	Me				491,5	491

Ejemplo 10

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A

6-Metil-5-(2-fluorofenil)-oxaz-2,4-diona

5 A una solución agitada de 2'-fluorofenilacetona **1** (7,6 g, 50 mmol) en éter (50 mL) se añadió gota a gota clorosulfonilisocianato (CSI, 16,2 g, 115 mmol) a temperatura ambiente. La solución amarilla se agitó durante la noche, se vertió en hielo (100 g) y se alcalinizó con carbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo (2x200 mL) y el extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un residuo amarillo (9,5 g, RMN protónica, aproximadamente 70% de producto). El producto crudo se cristalizó en éter-hexanos para dar el compuesto **2** en forma de un sólido amarillo (3,6 g, 33% de rendimiento); ¹H RMN (CDCl₃): 2,14 (s, 3H), 7,16 (t, J = 9,0Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 9,20 (brs, 1H).

10 Etapa B

6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]oxaz-2,4-diona

15 DEAD (348 mg, 1,2 mmol) se añadió a una solución de oxazina **2** (221 mg, 1,0 mmol), trifenilfosfina (314 mg, 1,2 mmol) y N-Boc-(R)-fenilglisinol (249 mg, 1,05 mmol) en THF seco (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice con 1:3 acetato de etilo/hexanos para dar el producto **3** (380 mg, 87%) en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃): 1,39 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 4,02 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,21 (brs, 1H), 5,30 (m, 1H), 7,38 (m, 9H); MS (341, MH⁺-BuOCO).

Etapa C Sal de ácido trifluoroacético de 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-amino-2-feniletil]oxaz-2,4-diona

20 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]oxaz-2,4-diona **3** (30 mg) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración al vacío dio el compuesto del título **4** en forma de un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo; ¹H RMN (CDCl₃): 2,05 & 2,08 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,40 (m, 6H), 8,20 (brs, 3H); MS: 341 (MH⁺).

Etapa D 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]-1-(2-metoxibencil)uracilo

25 Una mezcla de 6-metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]oxaz-2,4-diona **3** (29 mg) y 2-metoxibencilamina (0,15 mL) se calentó en un vial de reacción sellado a 100 °C durante 1 hora. La cromatografía en gel de sílice con 1:2 acetato de etilo-hexanos dio el compuesto **5** en forma de un aceite incoloro; ¹H RMN (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 5,22 (m, 2H), 5,65 (brs, 1H), 5,78 (m, 1H), 6,85-7,42 (m, 13H); MS: 460 (MH⁺-BuOCO).

Los siguientes intermediarios protegidos se prepararon usando el mismo procedimiento pero sustituyendo diferentes aminas por 2-metoxibencilamina. Se puede usar ácido acético para catalizar la reacción.

30 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]-1-(2,6-difluorobencil)uracilo

¹H RMN (CDCl₃): 1,39 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,90-5,80 (m, 4H), 6,92 (m, 2H), 7,10-7,42 (m, 10H); MS: 466 (MH⁺-BuOCO).

6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]-1-(2-clorobencil)uracilo

35 ¹H RMN (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,35 (m, 3H), 5,62 (m, 1H), 6,95 (m, 13H); MS: 464 (MH⁺-BuOCO).

6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]-1-(2-metilbencil)uracilo

¹H RMN (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 6,80-7,42 (m, 13H); MS: 444 (MH⁺-BuOCO).

Etapa E Sal de ácido trifluoroacético de 6-metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-amino-2-feniletil]-1-(2-metoxibencil)uracilo

40 El 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletil]-1-(2-metoxibencil)uracilo **5** (20 mg) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La concentración al vacío dio el producto **6** en forma de un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo; ¹H RMN (CDCl₃): 2,04 (s, 3H), 3,82 & 3,85 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,10 (m, 2H), 6,82-7,40 (m, 13H), 8,05 (brs, 3H); MS: 460 (MH⁺).

Los siguientes productos también se prepararon usando el mismo procedimiento.

45 Sal de ácido trifluoroacético de 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-amino-2-feniletil]-1-(2-clorobencil)uracilo

¹H RMN (CDCl₃): 2,01 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 6,90-7,45 (m, 13H), 8,20 (brs, 3H); MS: 464 (MH⁺).

Sal de ácido trifluoroacético de 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-amino-2-feniletil]-1-(2-metilbencil)uracilo

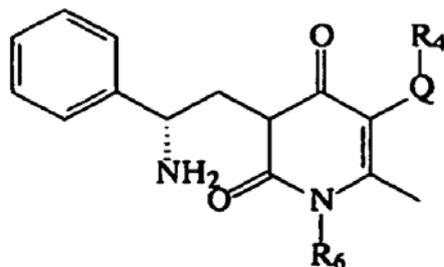
^1H RMN (CDCl_3): 2,00 (s, 3H), 2,27 & 2,34 (s, 3H), 4,15 (m, 4H), 4,62 (m, 2H), 5,15 (m, 2H), 6,80-7,40 (m, 13H); MS: 444 (MH^+).

Sal de ácido trifluoroacético de 6-Metil-5-(2-fluorofenil)-3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-1-(2,6-difluorobencil)uracilo

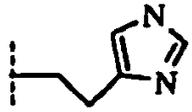
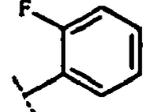
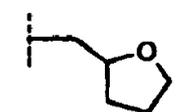
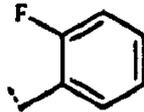
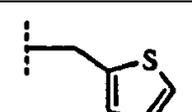
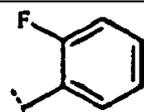
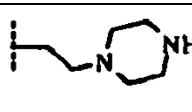
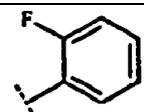
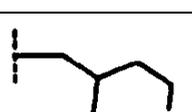
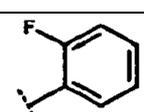
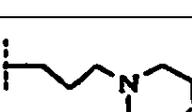
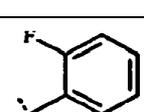
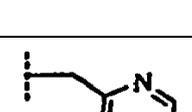
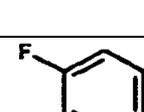
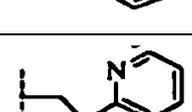
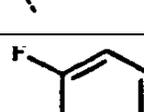
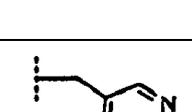
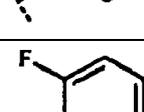
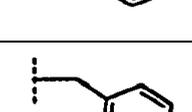
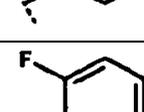
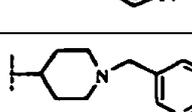
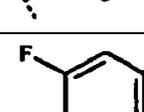
5 ^1H RMN (CDCl_3): 2,14 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 5,62 (brs, 3H), 6,85-7,40 (m, 13H); MS: 466 (MH^+).

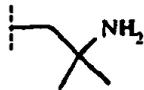
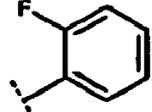
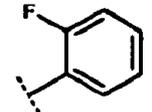
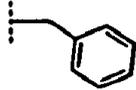
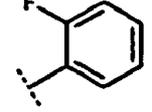
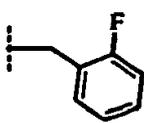
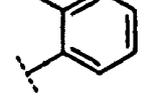
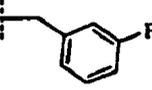
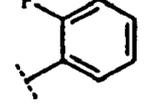
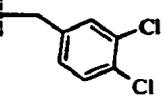
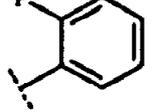
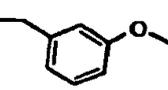
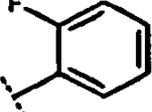
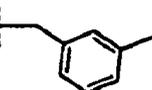
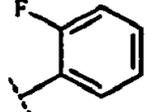
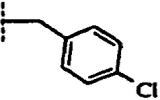
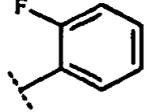
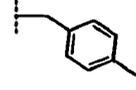
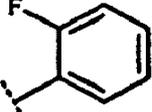
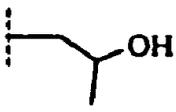
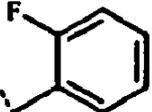
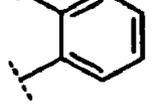
Por medio del procedimiento anterior, también se prepararon los compuestos de la siguiente Tabla 10.

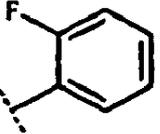
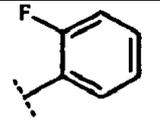
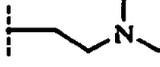
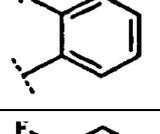
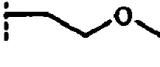
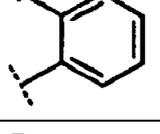
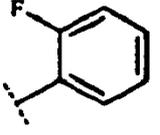
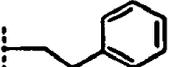
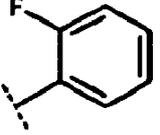
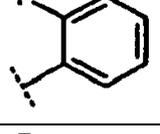
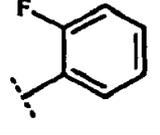
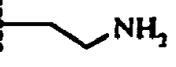
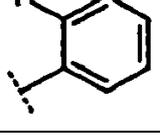
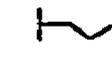
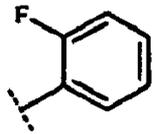
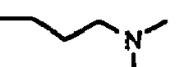
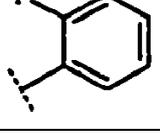
Tabla 10

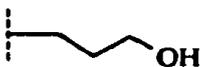
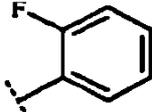
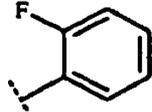
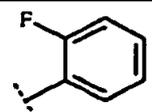
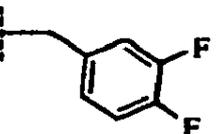
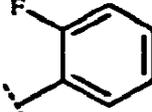
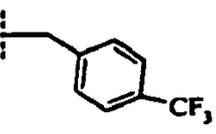
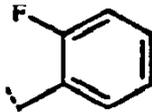
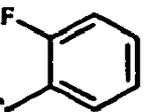
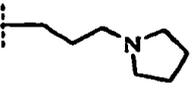
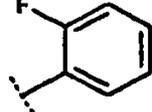
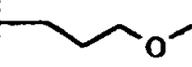
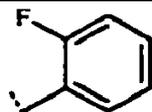
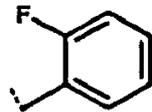
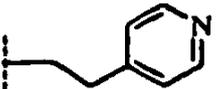
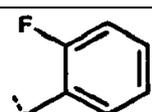
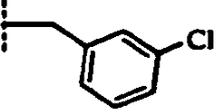
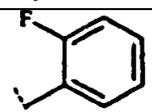


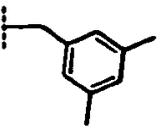
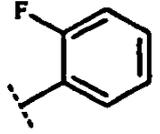
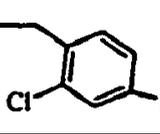
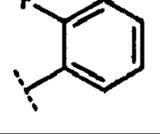
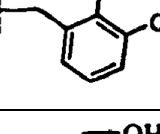
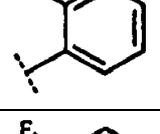
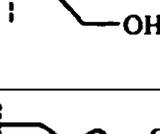
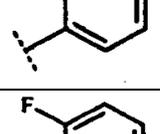
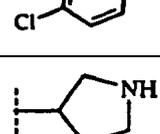
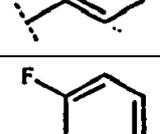
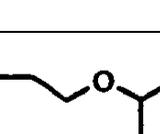
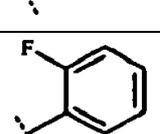
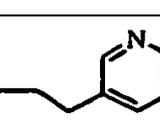
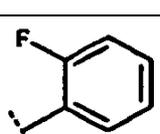
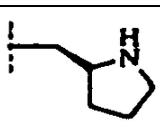
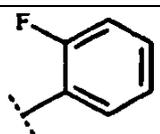
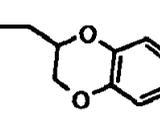
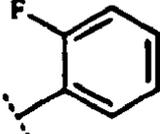
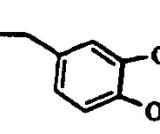
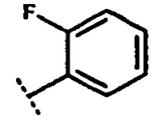
Comp. N.º	R ₆	-Q-R ₄	MW (calc.)	(obs.)
10-1			465,5	466
10-2			393,5	394,2
10-3			379,4	363
10-4			407,5	323,3
10-5			421,5	405,4
10-6			435,5	436,2
10-7 Referencia			450,6	451,3

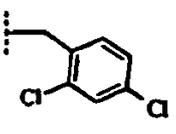
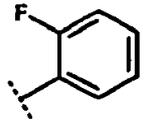
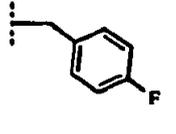
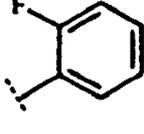
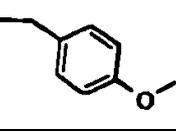
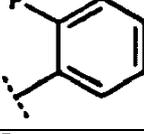
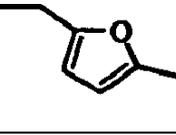
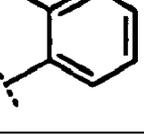
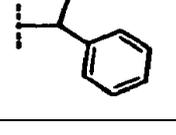
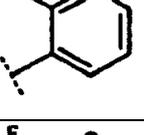
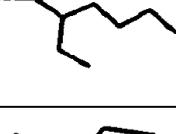
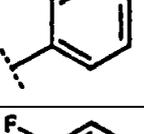
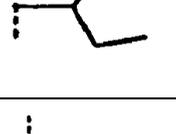
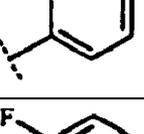
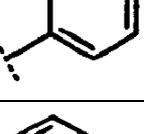
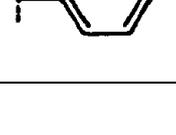
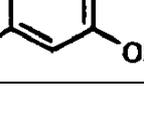
Comp. N.º	R ₆	-Q-R ₄	MW (calc.)	(obs.)
10-8			433,5	417,3
10-9 Referencia			423,5	407,2
10-10			435,5	419,2
10-11 Referencia			451,5	452,3
10-12 Referencia			436,5	323,3
10-13 Referencia			466,6	450,3
10-14			430,5	414,4
10-15			444,5	428,4
10-16			430,5	414,4
10-17			430,5	414,4
10-18 Referencia			512,6	513,3

Comp. N.º	R ₆	-Q-R ₄	MW (calc.)	(obs.)
10-19			410,5	323,3
10-20			381,4	382,2
10-21			429,5	413,2
10-22			447,5	431,4
10-23			447,5	431,3
10-24			498,4	481,4
10-25			459,5	443,3
10-26			443,5	427,2
10-27			463,9	447,1
10-28			443,5	427,2
10-29			397,4	398,2
10-30			395,5	379,2

Comp. N.º	R ₆	-Q-R ₄	MW (calc.)	(obs.)
10-31			409,5	393,3
10-32			396,5	380,3
10-33			410,5	394,1
10-34			397,4	381,2
10-35			383,4	367,1
10-36			443,5	427,2
10-37			379,4	363,3
10-38			409,5	393,3
10-39			382,4	366,2
10-40			381,4	365,2
10-41			424,5	408,5

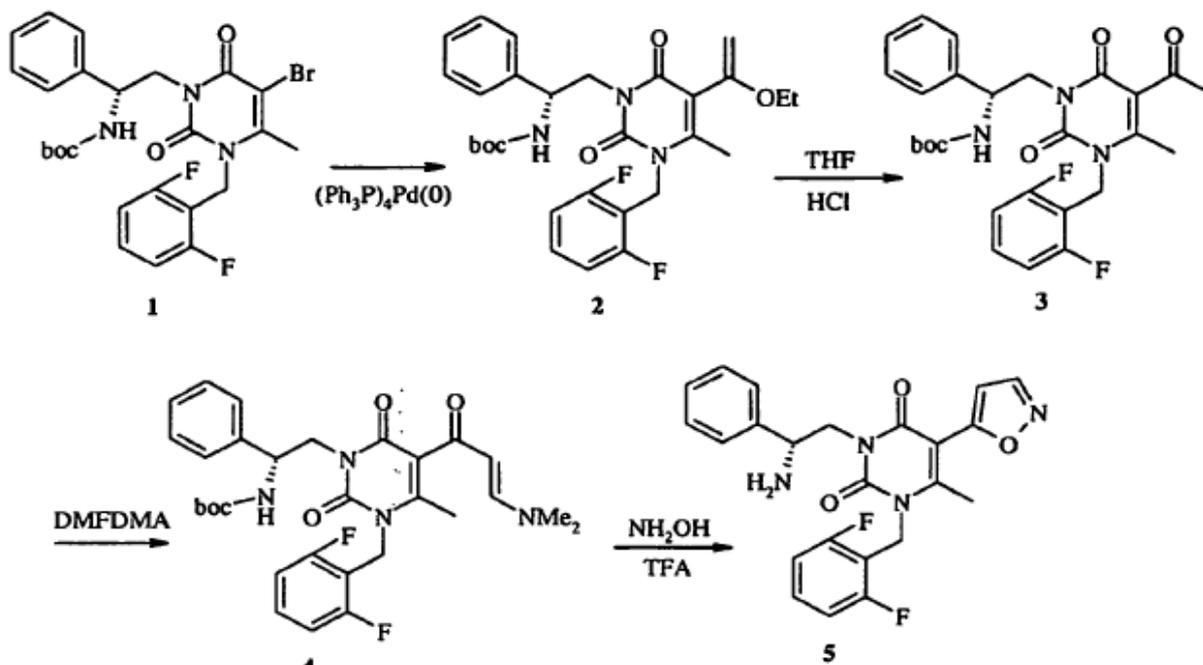
Comp. N.º	R ₆	-Q-R ₄	MW (calc.)	(obs.)
10-42			397,4	381,2
10-43			396,5	380,3
10-44			409,5	393,3
10-45			465,5	449,4
10-46			497,5	481,4
10-47			395,5	379,3
10-48 Referencia			450,6	451,3
10-49			411,5	395,2
10-50			393,5	377,3
10-51			444,5	428,4
10-52			463,9	447,1

Comp. N.º	R ₆	-Q-R ₄	MW (calc.)	(obs.)
10-53			457,5	441,3
10-54			481,9	465,4
10-55			498,4	481,2
10-56			413,4	397,1
10-57			498,4	481,2
10-58 Referencia			408,5	409,2
10-59			425,5	409,2
10-60			444,5	428,4
10-61 Referencia			422,5	323,4
10-62			487,5	471,3
10-63			473,5	474,2

Comp. N.º	R ₆	-Q-R ₄	MW (calc.)	(obs.)
10-64			498,4	498,1
10-65			447,5	448,2
10-66			459,5	460,2
10-67			443,5	434,2
10-68			443,5	444,2
10-69			451,6	452,3
10-70			409,5	410,2
10-71			409,5	410,2
10-72			427,5	428,2

Ejemplo 11

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A 1-(2,6-difluorobenzil-3-[(2R)-terc-butilcarbonilamino-2-fenil]etil-5-(1-etoxivinil)-6-metiluracilo

- 5 Una solución de 1-(2,6-difluorobenzil-3-[(2R)-terc-butilcarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromo-6-metiluracilo **1** (500 mg, 0,91 mmol), tributil(etoxivinil)estaño (0,39 mL) y $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(\text{O})$ (105 mg) en dioxano (5 mL) se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo **2** se usó para la siguiente etapa. MS: 442 (MH^+ -Boc).

Etapa B 1-(2,6-Difluorobenzil-3-[(2R)-terc-butiloxicarbonilamino-2-fenil]etil-5-acetil-6-metiluracilo

- 10 Una solución de 1-(2,6-difluorobenzil-3-[(2R)-terc-butilcarbonilamino-2-fenil]etil-5-(1-etoxivinil)-6-metiluracilo **2** (490 mg) en THF (10 mL) se trató con HCl acuoso 2,5 M (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 y se concentró al vacío para eliminar el THF. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar un sólido marrón. La cromatografía en gel de sílice con 1:2 a 1:1 acetato de etilo/hexanos dio el compuesto **3** en forma de un sólido blanco (227 mg, 50% de rendimiento); ^1H RMN: 1,37 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,12 (dd, $J = 4,2, 10,0\text{Hz}$, 1H), 4,65 (dd, $J = 6,5, 10,0\text{Hz}$, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,40 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 5,49 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 5,58 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H), 6,92 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,38 (m, 6H); MS: 414 (MH^+ -Boc).

Etapa C 1-(2,6-Difluorobenzil-3-[(2R)-tertbutoxicarbonilamino-2-fenil]etil-5-(3-dimetilamino-1-oxopropenil)-6-metiluracilo

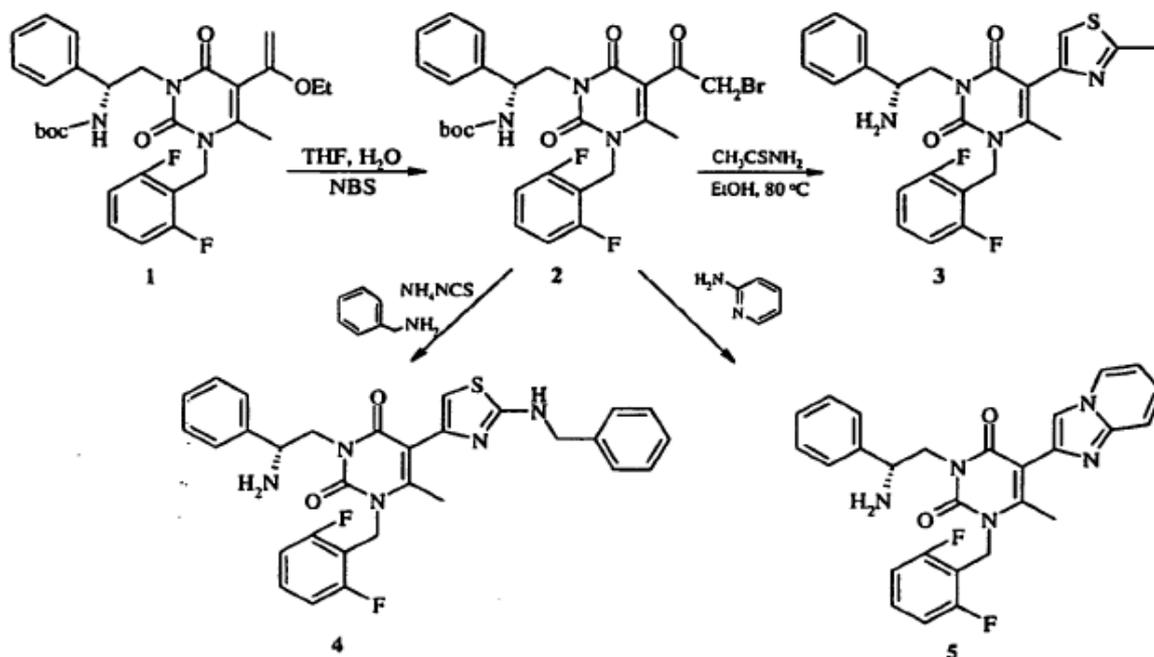
- 20 1-(2,6-Difluorobenzil-3-[(2R)-terc-butilcarbonilamino-2-fenil]etil-5-acetil-6-metiluracilo **3** (44 mg) se suspendió en DMFDMA (1,0 mL) y se calentó a 50 °C durante 1 hora. El producto se purificó en gel de sílice con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto **4** en forma de un aceite amarillo; ^1H RMN: 1,39 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 4,05 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,66 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,20 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 5,84 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 6,64 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 6,87 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,20-7,40 (m, 6H); MS: 596 (MH^+).

Etapa D 1-(2,6-Difluorobenzil-3-[(2R)-amino-2-fenil]etil-5-(isoxazol-5-il)-6-metiluracilo

- 30 Una mezcla de 1-(2,6-difluorobenzil-3-[(2R)-tertbutoxicarbonilamino-2-fenil]etil-5-(3-dimetilamino-1-oxopropenil)-6-metiluracilo **4** (95 mg), clorhidrato de hidroxilamina (150 mg), carbonato de sodio (18 mg) en metanol (5 mL) se acidificó con ácido acético a pH-4. La mezcla se calentó luego a 120 °C durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto protegido. MS: 539 (MH^+). El producto protegido se disolvió en diclorometano (2 mL), se trató con TFA (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración al vacío seguida de purificación en gel de sílice eluyendo con NH_4OH acuoso al 1% en acetato de etilo dio el producto **5**; MS: 439 (MH^+); ^1H RMN (CD_3OD): 3,05 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 5,48 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 5,60 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 7,00 (t, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,30-7,65 (m, 7H), 8,50 (d, $J = 6,0\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo 12

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butylcarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromoacetil-6-metiluracilo

- 5 Una solución de 1-(2,6-difluorobencil-3-[(2R)-terc-butylcarbonilamino-2-fenil]etil-5-(1-etoxivinil)-6-metiluracilo **1** (3,68 g, 6,8 mmol) en THF (120 mL) y agua (120 mL) se trató con N-bromosuccinimida (2,3 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 horas. El THF se eliminó al vacío y el producto que precipitó al reposar se recolectó por filtración y se lavó con éter para dar un sólido blanco **2** (1,6 g, 40%); ¹H RMN: 1,39 (s, 9H), 2,40 (s, 3H), 4,04 (dd, J = 2,0, 7,0Hz, 1H), 4,36 (d, J = 7,0Hz, 1H), 4,10 (d, J = 5,5Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,5Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,24 (d, J = 12,0Hz, 1H), 5,40 (brs, 1H), 5,50 (d, J = 12,0Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,36 (m, 6H); MS: 492 (MH⁺).

Etapa B 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-amino-2-fenil]etil-5-(5-metiltiazol-4-il)-6-metiluracilo

- 15 Una solución de 1-(2,6-difluorobencil-3-[(2R)-terc-butylcarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromoacetil-6-metiluracilo (100 mg, 0,17 mmol) y tioacetamida (30 mg, 0,4 mmol) en etanol (2 mL) se calentó a 80 °C en un recipiente de reacción sellado durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío para dar un aceite y la LCMS indicó el producto protegido; MS: 569 (MH⁺). El producto protegido se disolvió en diclorometano (2 mL) y se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice eluyendo con NH₄OH acuoso al 5% en acetato de etilo para dar un sólido amarillo **3**; ¹H RMN: 2,12 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,15-4,70 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,00 (t, J = 8,0Hz, 2H), 7,30 (m, 7H); MS: 469 (MH⁺).

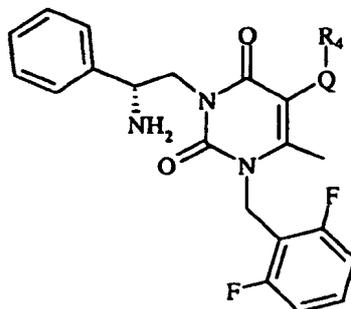
Etapa C 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-amino-2-fenil]etil-5-(5-bencilaminoltiazol-4-il)-6-metiluracilo

- 20 Una solución de 1-(2,6-difluorobencil-3-[(2R)-terc-butylcarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromoacetil-6-metiluracilo **2** (35 mg) y tioisocianato de amonio (10 mg) en etanol (1 mL) se calentó a 80 °C en un recipiente de reacción sellado durante 1 hora. Bencilamina (0,2 mL) se añadió y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el producto protegido se disolvió en diclorometano (1 mL) y se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice con NH₄OH acuoso al 5% en acetato de etilo para dar el producto **4** en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN: 2,25 (s, 3H), 4,05 (dd, J = 3,0, 7,5Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 6,5, 7,5Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 5,32 (d, J = 12,0Hz, 1H), 5,36 (d, J = 12,0Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,0Hz, 2H), 7,20-7,50 (m, 11H); MS: 560 (MH⁺).

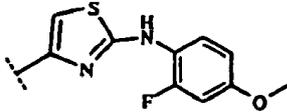
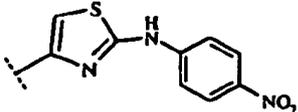
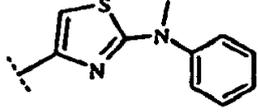
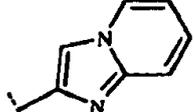
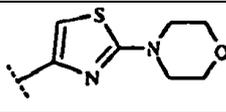
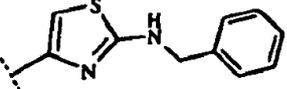
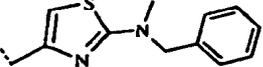
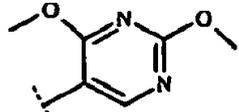
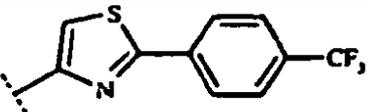
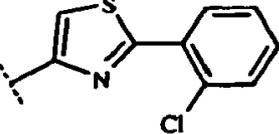
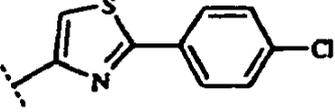
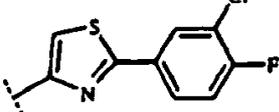
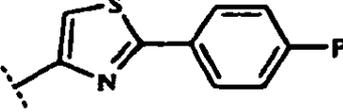
Etapa D 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-amino-2-fenil]etil-5-(imidazol[1,2-a]pirid-2-il)-6-metiluracilo

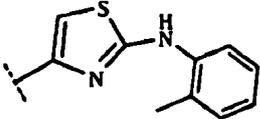
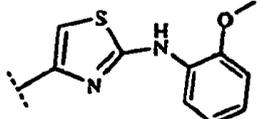
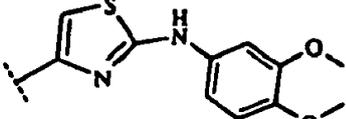
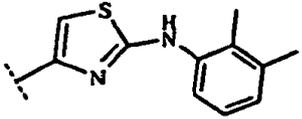
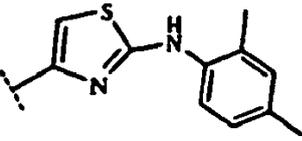
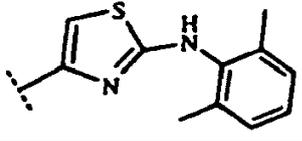
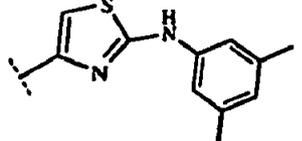
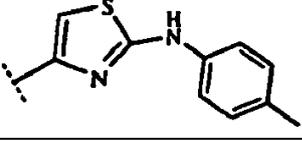
- 30 Una mezcla de 1-(2,6-difluorobencil-3-[(2R)-terc-butylcarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromoacetil-6-metiluracilo **2** (35 mg) y 2-aminopiridina (7 mg) en etanol se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y el producto protegido se disolvió en diclorometano (1 mL) y se trató con TFA (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar al vacío, el producto **5** se purificó en HPLC preparativa; ¹H RMN: 2,32 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,17 (d, J = 16,2Hz, 1H), 5,41 (d, J = 16,2Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,1Hz, 2H), 7,24-7,40 (m, 7H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30 (brs, 3H), 8,44 (d, J = 5,5Hz, 1H); MS: 488 (MH⁺).

Tabla 12



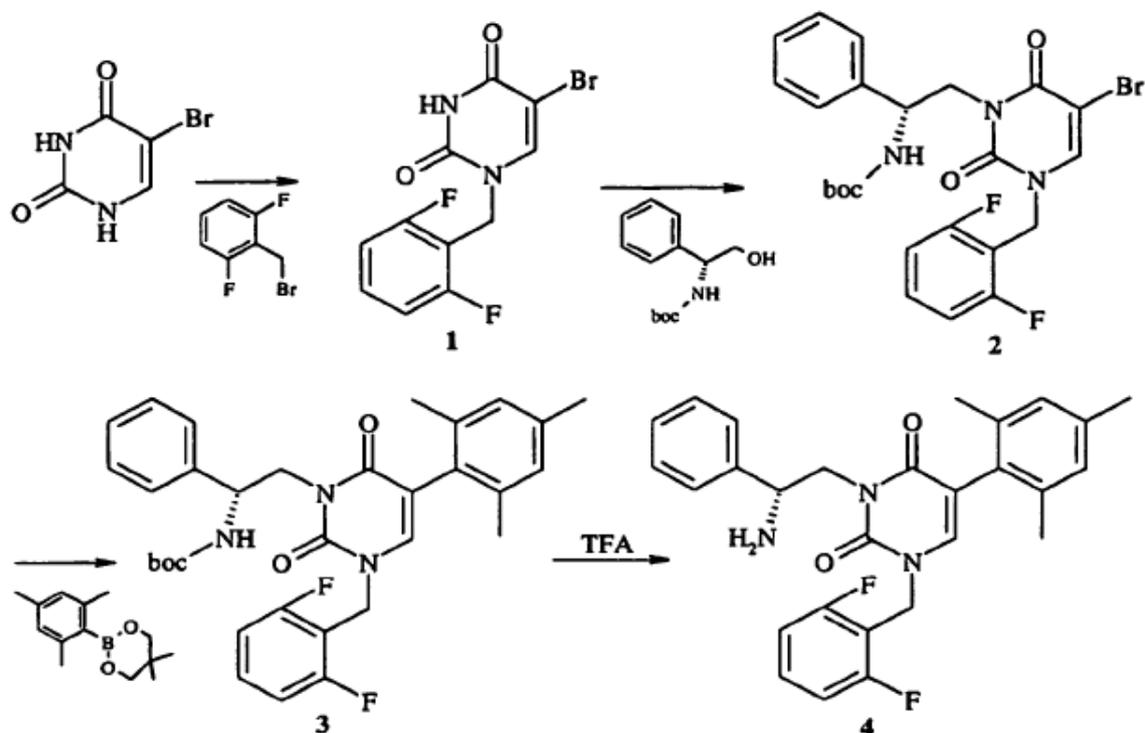
Comp. N.º	-Q-R ₄	MW	
		(calc.)	(obs.)
12-1 Referencia		468,5	469,1
12-2 Referencia		469,5	470,1
12-3 Referencia		497,6	498,2
12-4 Referencia		530,6	531,1
12-5 Referencia		544,6	545,2
12-6 Referencia		526,6	527,2
12-7		488,5	489,2
12-8 Referencia		507,6	508,2
12-9 Referencia		508,6	509,1
12-10 Referencia		575,6	576,2
12-11 Referencia		545,6	546,2

Comp. N.º	-Q-R ₄	MW	
		(calc.)	(obs.)
12-12 Referencia		563,6	564,2
12-13 Referencia		590,6	591,1
12-14 Referencia		559,6	560,2
12-15		487,5	488,2
12-16 Referencia		539,6	540,2
12-17 Referencia		559,6	560,2
12-18 Referencia		573,7	574,2
12-19 Referencia		509,5	510
12-20 Referencia		598,6	599,2
12-21 Referencia		565,0	565,2
12-22 Referencia		565,0	565,1
12-23 Referencia		583,0	583,1
12-24 Referencia		548,6	549,2

Comp. N.º	-Q-R ₄	MW	
		(calc.)	(obs.)
12-25 Referencia		559,6	560,2
12-26 Referencia		575,6	576,2
12-27 Referencia		605,7	606,3
12-28 Referencia		573,7	574,2
12-29 Referencia		573,7	574,2
12-30 Referencia		573,7	574,2
12-31 Referencia		573,7	574,2
12-32 Referencia		559,6	560,2

Ejemplo 13

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A. 5-Bromo-1-(2,6-difluorobencil)uracilo

- 5 Una suspensión de 5-bromouracilo (18,45 g, 96,6 mmol) en 300 mL de dicloroetano se trató con N,O-bis (trimetilsilil)acetamida (48 mL, 39,5 g, 194 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 hr bajo nitrógeno. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió bromuro de 2,6-difluorobencilo (25 g, 120 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche bajo la protección de nitrógeno. La reacción se enfrió, se neutralizó con MeOH (15 mL) y se dividió en diclorometano (500 mL) y agua (250 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó para dar un sólido. El producto crudo se trituró con éter, se filtró y se lavó con éter tres veces para dar el compuesto **1** (15,2 g, 50%) en forma de un sólido blanco; MS (CI) m/z 316,90, 318,90 (MH^+).
- 10

Etapa B 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butilcarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromouracilo

- 15 Una solución de (*R*)-*N*-(terc-butoxicarbonil)-2-fenilglicinol (14,97 g, 63,1 mmol) en THF anhidro (300 mL) se trató con 5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)uracilo **1** (20 g, 63,1 mmol) y trifenilfosfina (20,68 g, 78,8 mmol) a temperatura ambiente, luego se introdujo diisopropilazodicarboxilato (15,52 mL, 15,94 g, 78,8 mmol) en THF (30 mL) por medio de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y las sustancias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, 25% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **2** (31,15 g, 92,1 %) en forma de un sólido blanco, MS (CI) m/z 436,0, 438,0 (MH^+ -Boc).

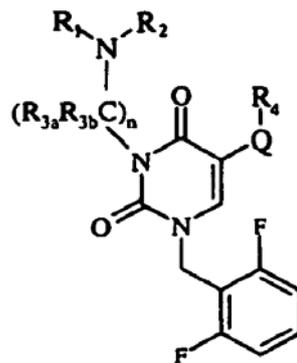
20 Etapa C 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil]etil-5-(2,4,6-trimetilfenil)uracilo

- 25 Al compuesto **2** (134 mg, 0,25 mmol) en tolueno/H₂O/EtOH (6/3,75/0,75 mL) se añadió éster de ácido 2,4,6-trimetilfenilborónico (87 mg, 1,5 eq), K₂CO₃ (86 mg, 2,5 eq) y Ba(OH)₂ saturado/agua (0,1 mL). La mezcla de reacción se desoxigenó con N₂ durante 10 min, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche bajo la protección de N₂. La mezcla de reacción se dividió en salmuera y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó, se purificó por cromatografía flash (sílice, 25% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **3** (130 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapa D 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-amino-2-fenil]etil-5-(2,4,6-trimetilfenil)uracilo

- 30 TFA (3 mL) se añadió a una solución de **3** (130 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se dividió en NaHCO₃ saturado/agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se purificó por TLC prep eluyendo con 5% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar el compuesto **4**, MS (CI) m/z 476,2 (MH^+).

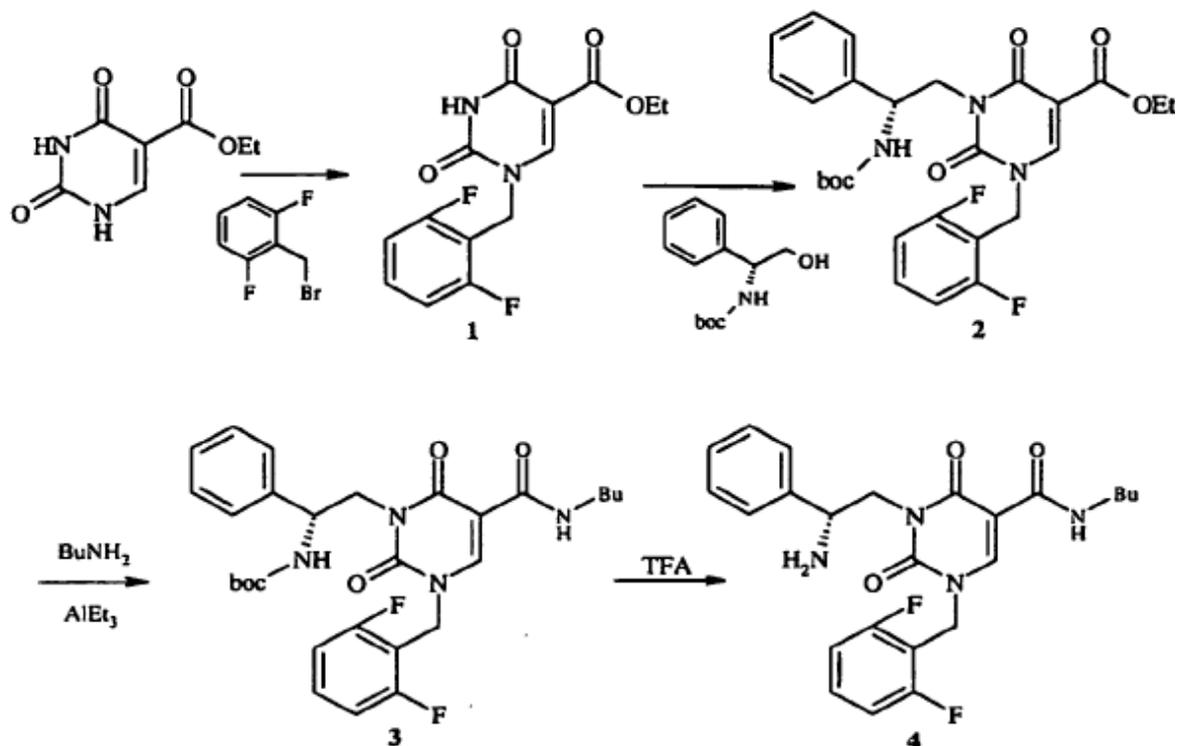
Tabla 13



Comp. N.º	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n	-Q-R ₄	MW	
			(calc.)	(obs.)
13-1			475,5	476,2
13-2			481,5	482
13-3			528,6	529
13-4			475,5	476,2

Ejemplo 14

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



Etapa A 1-(2,6-Difluorobencil)-5-carboxyuracilo

- 5 5-Carboxyuracilo (5 g, 27,15 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (13,4 mL, 2 eq) en dicloroetano (35 mL) se calentaron a 80 °C durante 2 horas. Bromuro de difluorobencilo (8,4 g, 1,5 eq) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se neutralizó con metanol y se dividió en cloruro de metileno y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter para dar el compuesto **1** en forma de un sólido blanco (3,26 g).

10 Etapa B 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil]etil-5-carboxyuracilo

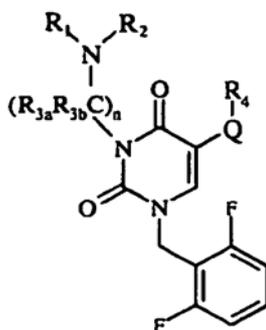
- Una solución de (*R*)-*N*-(terc-butoxicarbonil)-2-fenilglicinol (316 mg, 1,33 mmol) en THF anhidro (30 mL) se trató con 1-(2,6-difluorobencil)-5-carboxyuracilo **1** (413 mg, 1,33 mmol) y trifenilfosfina (525 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente, luego se introdujo diisopropilazodicarboxilato (460 mg, 2 mmol) en THF (5 mL) por medio de un embudo de goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y las sustancias volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílice, 35% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **2** (427 mg) en forma de una espuma blanca.

Etapa C 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butilcarbonilamino-2-fenil]etil-5-n-butilamidouracilo

- Una solución de trietilaluminio (1,9 M en tolueno, 0,26 mL, 0,5 mmol) se añadió a n-butilamina (0,1 mL, 1 mmol) en dicloroetano y la mezcla de reacción se selló bajo nitrógeno y se agitó durante media hora. 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butilcarbonilamino-2-fenil]etil-5-carboxyuracilo **2** se añadió y la mezcla se agitó a 70-80 °C durante 12 horas para dar **3**. El ácido trifluoroacético (1 mL) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se dividió en cloruro de metileno y solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un residuo que se purificó por HPLC prep para dar el compuesto **4** (56 mg, MH⁺ 457).

25

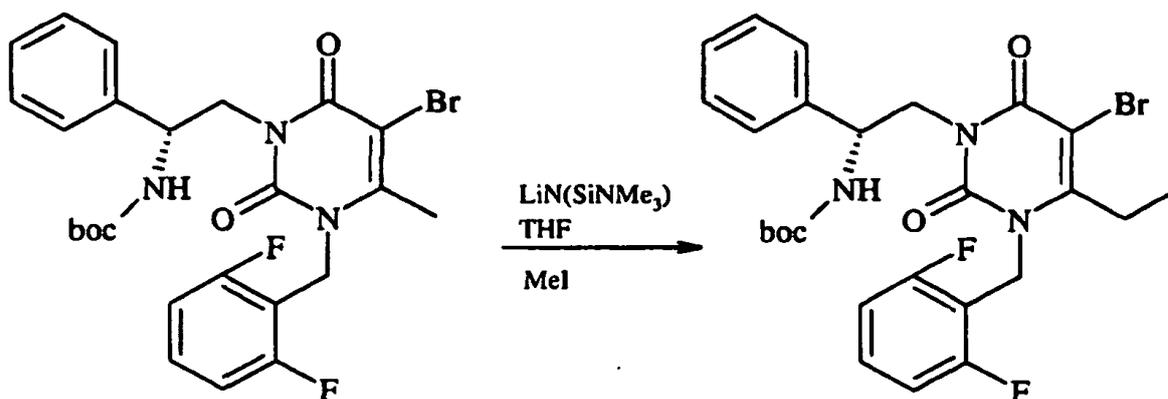
Tabla 14



Comp. N.º	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n -	-Q-R ₄	MW	
			(calc.)	(obs.)
14-1 Referencia			456,5	457,2
14-2 Referencia			456,5	457,2
14-3 Referencia			456,5	457,2
14-4 Referencia			413,4	414,1
14-5 Referencia			523,6	424,2
14-6 Referencia			423,5	424,2

Ejemplo 15

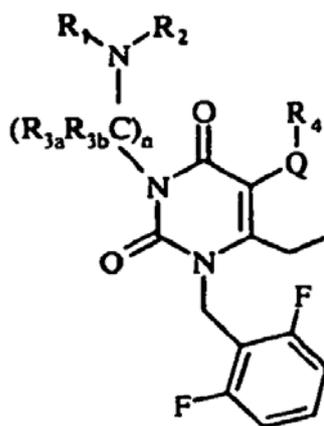
5 SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



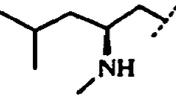
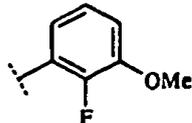
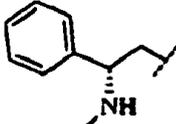
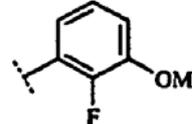
Etapa A 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromo-6-etiluracilo

5 1-(2,6-Difluorobencil-3-[(2R)-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil]etil-5-bromo-6-etiluracilo 1 (550 mg, 1 mmol) se disolvió en THF (10 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 1,3 mL, 1,3 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante 40 minutos a 0 °C. Yodometano (0,093 mL, 1,5 mmol) se añadió gota a gota y después de 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La concentración al vacío dio el compuesto 2 en forma de una espuma amarilla.

Tabla 15

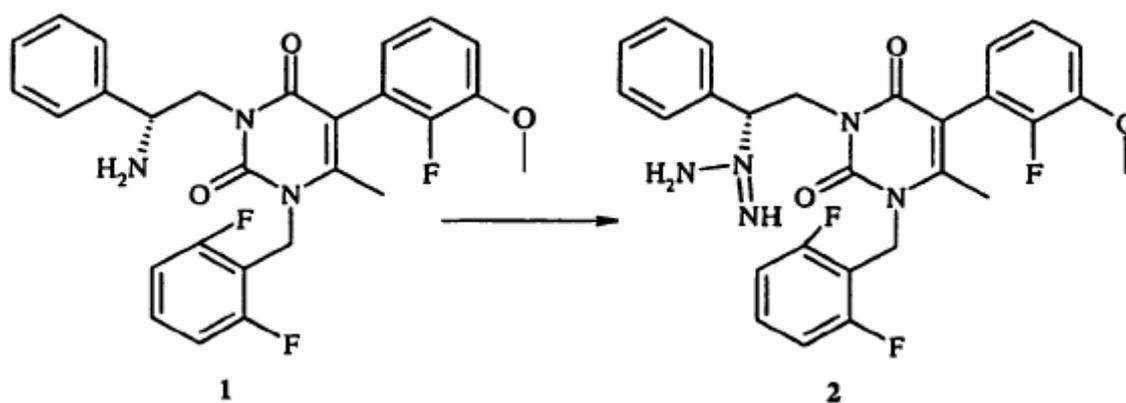


Comp. N.º	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) _n	-Q-R ₄	MW	
			(calc.)	(obs.)
15-1			509,5	510,2
15-2			491,5	492
15-3			534,6	535
15-4 Referencia		H	428,5	429
15-5 Referencia			504,6	505
15-6			546,65	
15-7			548,58	549,2

Comp. N.º	NR ₁ R ₂ -(CR _{3a} CR _{3b}) <i>n</i> -	-Q-R ₄	MW	
15-8			503,6	504,3
15-9			523,6	524

Ejemplo 16

SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS



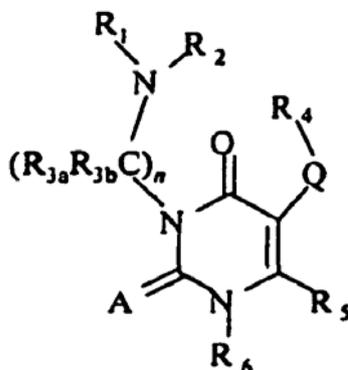
5 Etapa A 1-(2,6-Difluorobencil)-3-(4-metil-2R-guanidopentil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-metiluracilo

Una solución de 1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-metil-2R-aminopentil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-metiluracilo **1** (75 mg), clorhidrato de (1H)-pirazol-1-carboxamida (23 mg) diisopropiletilamina (21 mg) en DMF anhidra se calentó a 40-50 °C durante la noche (0,5 mL). La mezcla de reacción se trató con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice (Et₃N/MeOH/CHCl₃ (2:5:93) como eluyente) para dar un sólido blanco **2**. MS: 518 (MH⁺).

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o uno de sus estereoisómeros, profármacos o sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 Q es un enlace directo;

A es O, S o NR₇;

n es 2, 3 ó 4;

10 R₁ y R₂ son iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, -C(R_{1a})(=NR_{1b}) o -C(NR_{1a}R_{1c})(=NR_{1b}); o

R₁ y R₂, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico o un anillo heterocíclico sustituido;

15 R_{3a} y R_{3b} son iguales o diferentes y, en cada aparición, son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilamino, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, -COOR₁₄ o -CONR₁₄R₁₅;

o

R_{3a} y R_{3b}, tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo homocíclico, anillo homocíclico sustituido, anillo heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido; o

20 R_{3a} y R_{3b}, tomados juntos, forman =NR_{3c}; o

R_{3a} y el carbono al que está unido tomados juntos con R₁ y el nitrógeno al que está unido forman un anillo heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido;

R₄ es arilo sustituido o heterociclo;

25 R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, alcoxi, alquiltio, alquilamino, ciano o nitro;

R₆ es alquilo superior, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido;

R₇ es hidrógeno, -SO₂R₁₁, ciano, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; y

30 R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{3c}, R_{8a}, R_{8b}, R₉, R_{9a}, R_{10a}, R_{10b}, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son iguales o diferentes y, en cada aparición, son, de modo independiente, hidrógeno, acilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido; o R_{1a} y R_{1b}, R_{8a} y R_{8b}, R_{10a} y R_{10b}, R₁₂ y R₁₃ o R₁₄ y R₁₅ tomados juntos con el átomo o los átomos a los que están unidos forman un anillo homocíclico, anillo homocíclico sustituido, anillo heterocíclico o anillo heterocíclico sustituido, en donde "alquilo" es un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, insaturado o saturado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, en donde alquilo consiste en 1 a 10 átomos de carbono, alquilo inferior consiste en 1 a 6 átomos de carbono y alquilo superior consiste en 2 a 10 átomos de carbono, en donde la forma de profármaco

35

- consiste en acetato, formato y benzoato derivados de alcohol y grupos funcionales de amina de compuestos de la estructura (I) y grupos funcionales de ésteres de ácido carboxílico, en donde el término “sustituido” tal como se usa en la presente implica cualquiera de los grupos anteriores en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado con un sustituyente y en el caso del sustituyente ceto (“-C(=O)-”), dos átomos de hidrógeno están reemplazados, en donde los sustituyentes están seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, así como -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aNR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a, en donde los sustituyentes anteriores también pueden estar sustituidos con uno o varios de los sustituyentes anteriores y en donde R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es O.
 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno o alquilo inferior.
 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.
 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ es hidrógeno o metilo.
 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_{3a} es hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo.
 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_{3a} es hidrógeno, metilo, isobutilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo.
 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_{3b} es, en cada aparición, hidrógeno.
 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.
 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -(R_{3a}R_{3b}RC)_n- tiene la estructura -C(R_{3a})(R_{3b})CH₂-.
 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_{3a} es alquilo.
 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R_{3a} es isobutilo o ciclohexilo.
 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R_{3b} es hidrógeno o metilo.
 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ es arilo sustituido.
 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₄ es fenilo sustituido.
 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R₄ es fenilo sustituido con halógeno, alcoxi o tanto halógeno como alcoxi.
 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₅ es H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido.
 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₅ es hidrógeno o metilo.
 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₆ es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.
 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₆ es arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.
 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₆ es bencilo o bencilo sustituido.
 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₆ es bencilo sustituido con dos halógenos.
 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
 24. Uso de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 para la preparación de un medicamento para antagonizar la hormona liberadora de gonadotropina en un sujeto que lo necesita.
 25. Uso de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 para la preparación de un medicamento para tratar una condición relacionada con la hormona sexual de un sujeto que lo necesita.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la condición relacionada con la hormona sexual es cáncer, hipertrofia benigna de próstata o mioma uterino.
27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el cáncer es cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer de mama o adenomas gonadotróficos de la pituitaria.
- 5 28. El uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la condición relacionada con la hormona sexual es endometriosis, enfermedad de ovario poliquístico, fibroides uterinos o pubertad precoz.
29. Uso de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 para la preparación de un medicamento para prevenir la preñez en un sujeto que lo necesita; o para tratar lupus eritematoso, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hirsutismo, corta estatura o trastornos del sueño de un sujeto que lo necesita.
- 10 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde, cuando se aplica a R_1 y R_2 , la porción de cadena lineal o ramificada de la porción de alquilo está saturada.
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_2 es hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada o alquilo sustituido de cadena lineal o ramificada.
- 15 32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_2 es hidrógeno o metilo.
33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_{3a} es hidrógeno, alquilo, arilo o arilalquilo.
34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_{3a} es hidrógeno, metilo, isobutilo, ciclohexilo, fenilo o bencilo.
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_{3b} es, en cada aparición, hidrógeno.
- 20 36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde n es 2.
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en donde $-(R_{3a}R_{3b}C)_n-$ tiene la estructura $-C(R_{3a})(R_{3b})CH_2-$.
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R_{3a} es isobutilo o ciclohexilo.
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R_{3b} es hidrógeno o metilo.
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_4 es arilo sustituido.
- 25 41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_4 es fenilo sustituido.
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_4 es fenilo sustituido con halógeno, alcoxi o tanto halógeno como alcoxi.
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_5 es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido.
- 30 44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_5 es hidrógeno o metilo.
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_6 es arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.
46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_6 es arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.
- 35 47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_6 es bencilo o bencilo sustituido.
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_6 es bencilo sustituido con dos halógenos.