

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 495**

51 Int. Cl.:
C07D 239/54 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 241/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 207/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04756667 .4**
96 Fecha de presentación: **06.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1644342**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Arilpirimidinas útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con las hormonas sexuales, tales como endometriosis, cáncer de próstata y similares**

30 Prioridad:
07.07.2003 US 485424 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.09.2012

73 Titular/es:
NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC.
12790 EL CAMINO REAL
SAN DIEGO, CA 92130-1102, US

72 Inventor/es:
HUANG, Charles Q.;
CHEN, Chen;
CHEN, Yongsheng;
GUO, Zhiqiang;
WADE, Warren;
ROWBOTTOM, Martin y
RUETER, Jaimie K.

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 387 495 T3

DESCRIPCIÓN

Arilpirimidinas útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con las hormonas sexuales, tales como endometriosis, cáncer de próstata y similares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la invención

La invención se refiere, en general, a antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), y a métodos para tratar trastornos por medio de la administración de tales antagonistas a un animal de sangre caliente que tenga necesidad de los mismos.

Descripción de la técnica relacionada

10 La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), conocida también como hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), es un decapeptido (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) que juega un papel importante en la reproducción humana. La GnRH se libera desde el hipotálamo y actúa sobre la hipófisis para estimular la biosíntesis y liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo-estimulante (FSH). La LH liberada por la hipófisis es responsable de la regulación de la producción gonadal de esteroides tanto en el hombre como en la mujer, mientras que la FSH regula la espermatogénesis en el hombre y el desarrollo del folículo en la mujer.

Debido a su importancia biológica, los antagonistas y agonistas sintéticos de GnRH han recibido considerable atención, en especial en el contexto del cáncer de próstata, el cáncer de mama, la endometriosis, el leiomioma uterino (fibroides), el cáncer de ovario, la hiperplasia prostática, la terapia de reproducción asistida y la pubertad precoz (*The Lancet* 358: 1793-1803, 2001; *Mol. Cell. Endo.* 166:9-14, 2000). Por ejemplo, se han utilizado agonistas peptídicos de GnRH tales como leuprorelina (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt) para tratar estos trastornos. Estos agonistas parecen actuar fijándose al receptor de GnRH en las gonadotropinas hipofisarias, induciendo de este modo la síntesis y liberación de gonadotropinas. La administración crónica de agonistas de GnRH produce la depleción de gonadotropinas y, subsiguientemente, la regulación a la baja del receptor, dando como resultado la supresión de hormonas esteroides después de algún tiempo (por ejemplo, del orden de 2 a 3 semanas después del inicio de la administración crónica).

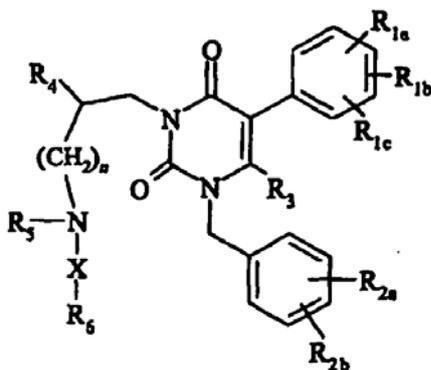
Por el contrario, se cree que los antagonistas de GnRH suprimen las gonadotropinas desde el comienzo y, en consecuencia, han recibido la mayor atención en las dos últimas décadas. Hasta la fecha, algunos de los principales obstáculos para el uso clínico de estos antagonistas han sido su biodisponibilidad relativamente baja y los efectos secundarios adversos, causados por la liberación de histamina. Sin embargo, se ha informado de varios antagonistas peptídicos con propiedades de baja liberación de histamina, aun cuando todavía se deben administrar por vías de liberación sostenida (tales como inyección subcutánea o nebulización intranasal) debido a su baja biodisponibilidad.

A la vista de las limitaciones asociadas con los antagonistas peptídicos de GnRH, se ha propuesto una serie de compuestos no peptídicos. Por ejemplo, Cho et al. (*J. Med. Chem.* 41:4190-4195, 1998) describen tieno[2,3-b]piridin-4-onas para usar como antagonistas del receptor de GnRH; las Patentes de EE.UU. Nos. 5.780.437 y 5.849.764 dan a conocer indoles sustituidos como antagonistas del receptor de GnRH (como lo hacen los documentos PCT publicados WO 97/21704, 98/55479, 98/56116, 98/55119, 97/21707, 97/21703 y 97/21435); el documento PCT publicado WO 96/38438 describe diazepinas tricíclicas como antagonistas del receptor de GnRH; los documentos PCT publicados WO 97/14682, 97/14697 y 99/09033 describen derivados de quinolina y tienopiridina como antagonistas de GnRH; los documentos PCT publicados WO 97/44037, 97/44041, 97/44321 y 97/44339 dan a conocer quinolin-2-onas sustituidas como antagonistas del receptor de GnRH; y el documento PCT publicado WO 99/33831 describe determinados compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno, fusionados y sustituidos con fenilo, como antagonistas del receptor de GnRH. Los documentos PCT recientemente publicados WO 02/066459 y WO 02/11732 describen el uso de derivados de indol y nuevos derivados bicíclicos y tricíclicos de pirrolidina como antagonistas de GnRH, respectivamente. Otros documentos PCT recientemente publicados, que describen compuestos y su uso como antagonistas de GnRH, son WO 00/69859, WO 01/29044, WO 01/55119, WO 03/013528, WO 03/0011870, WO 03/011481, WO 03/011839 y WO 03/011293.

50 Aunque se han realizado avances importantes en este campo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de antagonistas del receptor de GnRH de molécula pequeña que sean eficaces. Asimismo, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas que contengan estos antagonistas del receptor de GnRH, así como de métodos relacionados con su empleo para tratar, por ejemplo, trastornos relacionados con las hormonas sexuales. La presente invención satisface estas necesidades y ofrece otras ventajas asociadas.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

5 En resumen, esta invención está dirigida, en general, a antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), así como a métodos para su preparación y 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):



10 incluidos los estereoisómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde n, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se definen en la reivindicación 1. En las reivindicaciones 2 a 35 se definen formas de realización preferidas.

15 Los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención son útiles en una extensa gama de aplicaciones terapéuticas, y se pueden utilizar para tratar una variedad de trastornos relacionados con las hormonas sexuales tanto en el hombre como en la mujer, así como en un mamífero en general (también designado en este documento como "sujeto"). Por ejemplo, estos trastornos incluyen endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad del ovario poliquístico, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasias gonadales esteroide-dependientes tales como cánceres de próstata, mama y ovarios, adenomas hipofisarios gonadotrópicos, apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertrofia prostática benigna, contracepción e infertilidad (por ejemplo, terapia de reproducción asistida tal como fertilización *in vitro*). Los compuestos de esta invención son útiles también como adyuvantes del tratamiento del déficit de hormona del crecimiento y estatura baja, y en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Los compuestos son igualmente de utilidad en combinación con andrógenos, estrógenos, progesteronas y antiestrógenos y antiprogestágenos para el tratamiento de la endometriosis, fibroides y en la contracepción, así como en combinación con un inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor de la renina en el tratamiento de fibroides uterinos. Adicionalmente, los compuestos se pueden usar en combinación con bifosfonatos y otros agentes para el tratamiento y/o la prevención de los trastornos del metabolismo del calcio, fosfato y tejido óseo, y en combinación con estrógenos, progesteronas y/o andrógenos para la prevención o el tratamiento de la pérdida de masa ósea o los síntomas de hipogonadismo tales como sofocos durante la terapia con un agonista de GnRH.

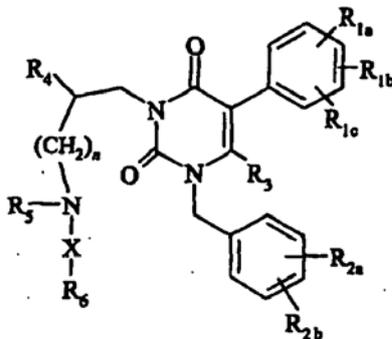
30 Los compuestos de la presente invención, además de su actividad antagonista del receptor de GnRH, exhiben una reducida interacción con las principales enzimas metabólicas del hígado, más concretamente las enzimas del Citocromo P450. Esta familia de enzimas, que incluye los subtipos CYP2D6 y CYP3A4, es responsable del metabolismo de medicamentos y toxinas que conducen a su eliminación del organismo. La inhibición de estas enzimas puede dar lugar a trastornos que suponen una amenaza para la vida cuando la enzima no es capaz de desarrollar su función.

35 Los métodos de esta invención incluyen administrar una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de GnRH, preferentemente en forma de una composición farmacéutica, a un mamífero que tiene necesidad del mismo. De este modo, en todavía otra forma de realización, se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o múltiples antagonistas del receptor de GnRH de esta invención, en combinación con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

40 Estos y otros aspectos adicionales de la invención se pondrán de manifiesto con referencia a la siguiente descripción detallada. A tal efecto, en este documento se exponen varias referencias bibliográficas que describen con más detalle información básica, procedimientos, compuestos y/o composiciones determinados, y que se incorporan en su totalidad a modo de referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención está dirigida en general a compuestos de utilidad como antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Los compuestos de esta invención tienen la estructura (I) siguiente:



5

o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

n es 0 o 1

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} son iguales o diferentes y significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi C₁₋₄, o R_{1a} y R_{1b}, juntos, forman -OCH₂O- o -OCH₂CH₂-;

10 R_{2a} y R_{2b} son iguales o diferentes y significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o -SO₂CH₃;

R₃ es hidrógeno o metilo;

R₄ es fenilo o alquilo-C₃₋₇;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R₆ es -NR₇R₈;

R₇ y R₈ son iguales o diferentes y significan, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1,2-hidroxi o alcoxi;

o R₇ y R₈ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o un heterociclo sustituido;

20 o R₇ y el átomo de nitrógeno al que está unido, junto con R₅ y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman piperazina, piperazina sustituida, homopiperazina u homopiperazina sustituida;

o R₇ y el átomo de nitrógeno al que está unido, junto con 1 o múltiples átomos de carbono del alcanodiilo-C₁₋₆ de X forma un heterociclo o un heterociclo sustituido; y

X es un alcanodiilo-C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 hasta 3 grupos alquilo C₁₋₄.

Como se usan en este documento, los términos anteriores tienen los siguientes significados:

25 "Alquilo C₁₋₆" significa un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, insaturado o saturado, que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de alquilos de cadena lineal saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, en tanto que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo. Ejemplos de alquilos cíclicos saturados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los alquilos insaturados contienen al menos un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (designados como "alquenilo" o "alquinilo", respectivamente). Ejemplos de alquenilos de cadena lineal o ramificada incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, en tanto que ejemplos de alquinilos de cadena lineal o ramificada incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butenilo.

35 "Alquilo C₁₋₄" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, que contiene 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilos de cadena lineal incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo; alquilos ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, en tanto que los alquilos cíclicos incluyen ciclopropilo.

“Alquilo C₃₋₇” significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, que contiene 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de alquilos de cadena lineal incluyen n-propilo, n-butilo, n-hexilo, mientras que los alquilos ramificados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo. Ejemplos de alquilos cíclicos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

- 5 “Alcanodiilo C₁₋₄” significa un alquilo C₁₋₆ divalente a partir de cual se toman dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de diferentes átomos de carbono tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, o de diferentes átomos de carbono tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂-; -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-.

- 10 “Heterociclo” significa un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, que es saturado, insaturado o aromático, y que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los citados heterociclos está fusionado con un anillo benceno. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o un átomo de carbono. En este documento, un heterociclo aromático se designa “heteroarilo” e incluye (pero sin estar limitado a ellos) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzisoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo y quinazolinilo. Además de los heteroarilos enumerados anteriormente, los heterociclos incluyen también morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo.

- El término “sustituido”, tal como se usa en este documento, significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, heterociclo y/o piperazina), en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un sustituyente. En el caso de un sustituyente ceto (“-C(=O)-”), son dos los átomos de hidrógeno sustituidos. Cuando uno o múltiples grupos anteriores están sustituidos, los “sustituyentes” en el contexto de esta invención incluyen 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)OR_a-, -C(=O)NR_aR_b-, -OC(=O)NR_aR_b-, -OR_a-, -SR_a-, -S(=O)₂R_a-, -OS(=O)₂OR_a y -S(=O)₂OR_a-. Además, los citados sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más de los citados sustituyentes tales como el sustituyente alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heterociclo sustituido o heterocicloalquilo sustituido. En este contexto, R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes y significan, independientemente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.

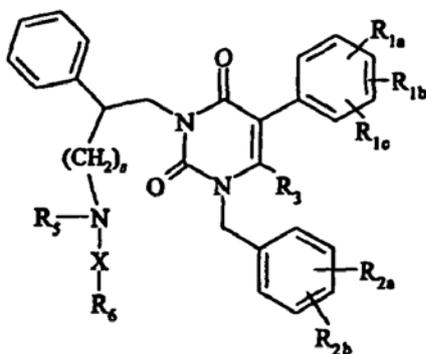
“Halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo, típicamente flúor y cloro.

“Hidroxilo” significa -OH.

- 35 “Alcoxi” significa -O-(alquilo C₁₋₆),

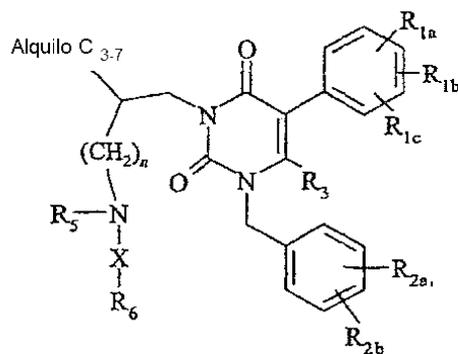
“Ciano” significa -CN.

En una forma de realización, R₄ es fenilo y ejemplos representativos de antagonistas de GnRH de la presente invención incluyen compuestos que tienen la estructura (II) siguiente:



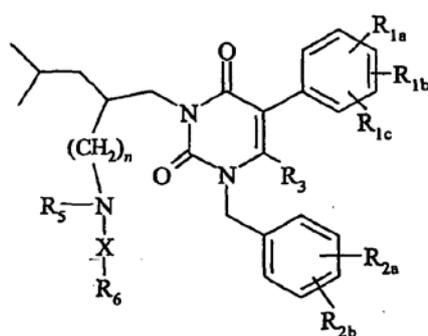
(II)

- 40 En otra forma de realización, R₄ es alquilo C₃₋₇ y ejemplos representativos de antagonistas de GnRH de la presente invención incluyen compuestos que tienen la estructura (III) siguiente:

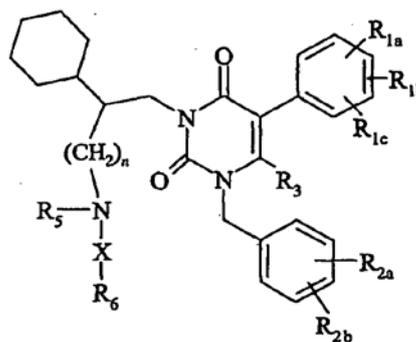


(III)

- 5 En formas de realización más específicas de la estructura (III), alquilo C₃₋₇ es un alquilo C₃₋₇ de cadena lineal o ramificada tal como isobutilo, como se representa con la estructura (IV), o un alquilo C₃₋₇ cíclico tal como ciclohexilo, como se representa con la estructura (V):



(IV)

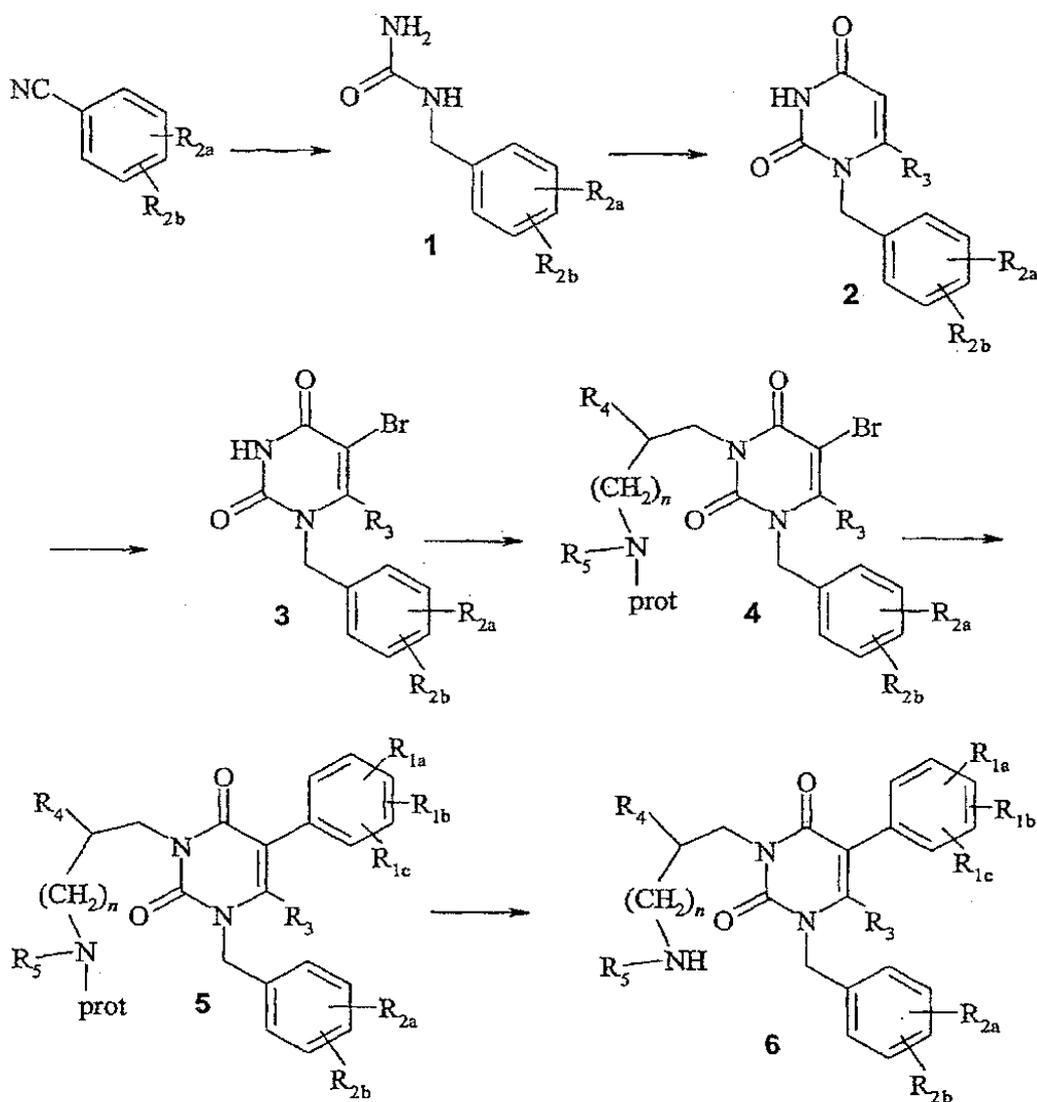


(V)

- En otra forma de realización, R_{1a}, R_{1b} y R_{1c} son hidrógeno, alcoxi y halógeno, respectivamente. Un patrón de sustitución representativo incluye 2-halo-3-alcoxifenilo. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi y etoxi, en tanto que restos representativos de halógeno incluyen flúor y cloro.
- 10 En una forma de realización alternativa, R_{1a} y R_{2a}, juntos, forman -OCH₂O- tal como 3,4-metileno-dioxi.
- En una forma de realización adicional, R_{2a} y R_{2b} son hidrógeno, trifluorometilo, halógeno o -SO₂CH₃. Un patrón representativo de sustitución incluye R_{2a} como halógeno en la posición 2 y R_{2b} como trifluorometilo, halógeno, o -SO₂CH₃ en la posición 6.
- 15 Formas de realización más específicas de la estructura (I) incluyen también aquellas en las que n es 0; R₅ es H o metilo; R₆ es -COOH, y/o X es -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.
- En todavía otra forma de realización, R₆ es hidrógeno y R₇ es hidrógeno, metilo o etilo.

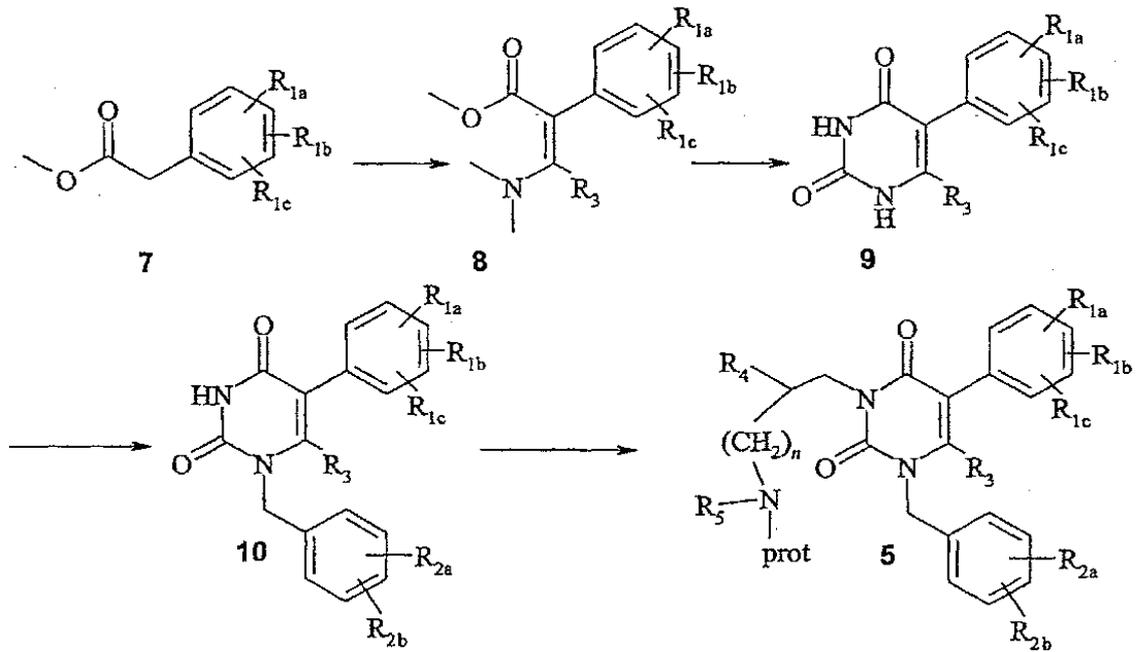
- 20 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por técnicas conocidas de síntesis orgánica, incluidos los métodos que se describen más detalladamente en los Ejemplos. En general, los compuestos de la anterior estructura (I) se pueden preparar por los esquemas de reacción siguientes, en los que todos los sustituyentes son como se ha indicado más arriba, excepto que se indique lo contrario.

Esquema de Reacción I



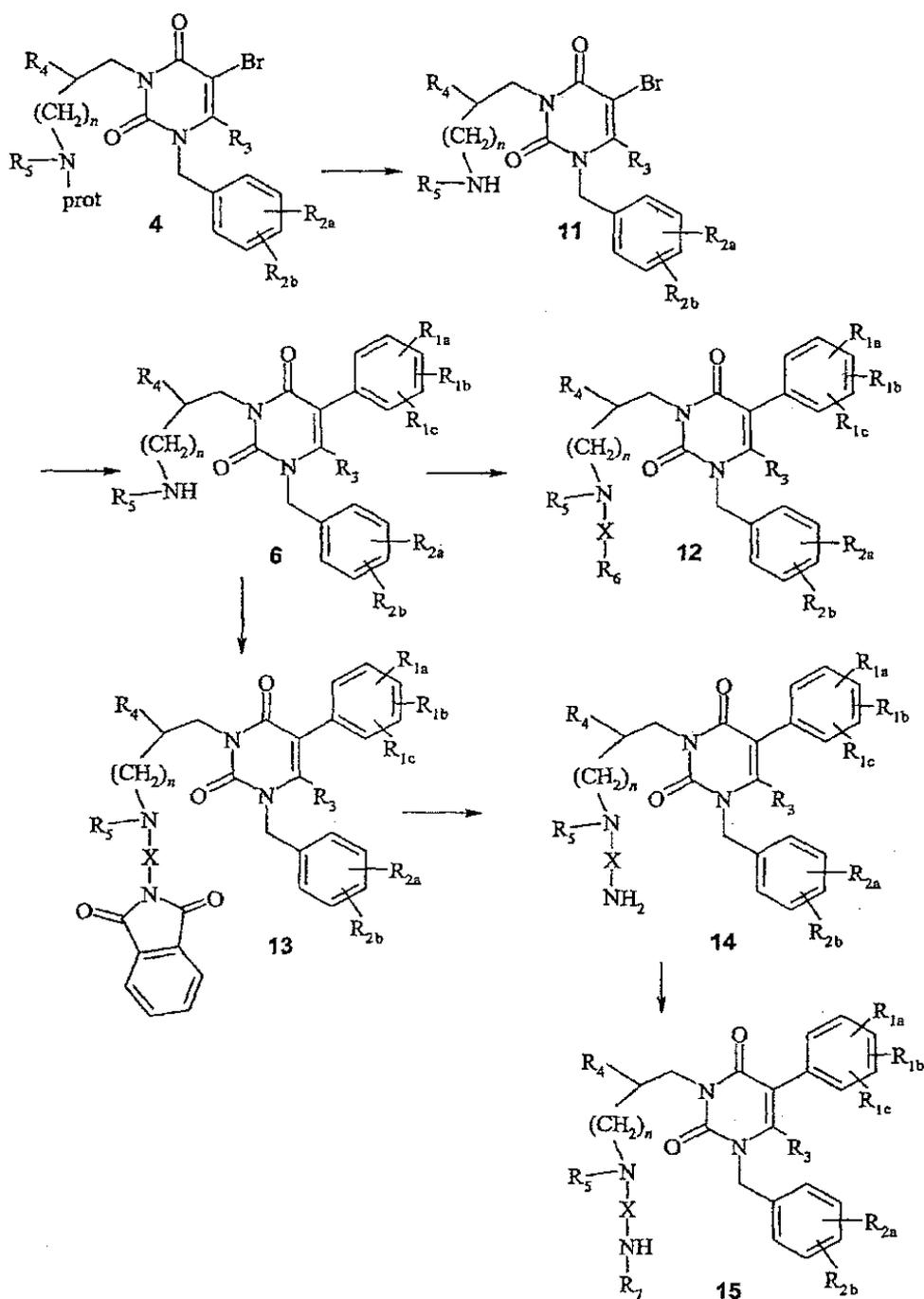
Un benzonitrilo adecuadamente sustituido puede ser reducido usando un reactivo apropiado, tal como borano en THF, para formar la amina correspondiente y, a continuación, urea. 1. La ciclación con un reactivo como diceteno da el compuesto 2, que puede ser bromado con bromo en ácido acético, N-bromo-succinimida u otro agente de bromación para dar el compuesto 3. La alquilación da el compuesto 4 y la condensación de Suzuki con ácido borónico o éster del ácido borónico da el compuesto 5. La desprotección de la amina protegida usando un reactivo típico (tal como ácido trifluoroacético en cloruro de metileno, en el caso de un grupo BOC) da el compuesto 6. Es posible alterar el orden de las distintas etapas de alquilación, bromación, desprotección y condensación de Suzuki para obtener compuestos de la presente invención.

Esquema de Reacción 2



- 5 Un éster sustituido de ácido fenilacético 7 (preparado a partir del correspondiente ácido o adquirido) y un reactivo tal como dimetilformamida dimetilacetal se condensan para dar 8. La ciclación con urea da un compuesto de la fórmula 9. La alquilación utilizando, por ejemplo, un bromuro de bencilo sustituido da 10, que puede ser alquilado con un haluro de alquilo apropiado, ser sometido a una reacción de acoplamiento de Mitsunobu con el alcohol apropiado, o reaccionar con un mesilato o sulfonato para dar 5.

Esquema de Reacción 3



- El compuesto **4** se desprotege con un agente apropiado tal como ácido trifluoroacético en cloruro de metileno o HCl acuoso para dar el compuesto **11**, que puede sufrir una condensación de tipo Suzuki con un ácido borónico o un éster de ácido borónico adecuado para dar el compuesto **6**. El compuesto **6** se puede someter a una aminación reductora con un aldehído adecuadamente sustituido tal como N-Boc-N-R₇N(alquilo C₀₋₃)CHO, seguida por desprotección del grupo protector con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno u otro reactivo apropiado para dar el compuesto **12**. Alternativamente, el compuesto **6** se puede alquilar con un haluro de alquilo apropiado, experimentar una reacción de acoplamiento de Mitsunobu con un alcohol apropiado, o reaccionar con un mesilato o sulfonato para dar el compuesto **12**. El compuesto **6** se alquila con una haloalquilftalimida para dar el compuesto **13**. La desprotección con, por ejemplo, hidrazina en etanol da el compuesto **14** que se puede someter a una aminación reductora o a una alquilación para dar el compuesto **15**.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en general como el ácido libre o la base libre. De manera alternativa, los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de sales de adición de ácido o base. Las sales de adición de ácido de los compuestos amino libres de la presente invención se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica y se pueden formar a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ácidos orgánicos apropiados incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y benzenosulfónico. Ácidos inorgánicos apropiados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Las sales de adición de base comprendieron las sales que se forman con el anión carboxilato e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como los seleccionados de metales alcalinos y alcalino-térreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y sus derivados sustituidos (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxi-etilamonio y similares). De este modo, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de la estructura (I) pretende abarcar todas y cada una de las formas salinas aceptables.

Adicionalmente, el contexto de esta invención incluye también profármacos. Profármacos son cualquier vehículo covalentemente unido que libera un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un paciente. Por lo general, los profármacos se preparan modificando grupos funcionales de tal modo que cuando se escinde la modificación, ya sea por manipulación convencional o *in vivo*, proporciona el compuesto original. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los que grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. De este modo, ejemplos representativos de profármacos incluyen (sin estar limitados a ellos) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amino de los compuestos de estructura (I). Adicionalmente, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), se pueden usar ésteres tales como ésteres metilo, ésteres etilo, y similares.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros individuales o diastereoisómeros. La presente invención abarca todas estas formas isómeras, incluidas sus mezclas. Adicionalmente, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de estructura (I) pueden formar también solvatos con agua u otros disolventes orgánicos. Estos solvatos están incluidos también dentro del alcance de esta invención.

La eficacia de un compuesto como antagonista del receptor de GnRH se puede determinar por diversas técnicas de ensayo. Técnicas de ensayo bien conocidas en este campo incluyen el uso de células hipofisarias cultivadas para medir la actividad de GnRH (Vale et al., *Endocrinology* 91:562-572, 1972) y la medición de la unión de radioligandos a las membranas hipofisarias de la rata (Perrin et al., *Mol. Pharmacol.* 23:44-51, 1983) o a membranas de células que expresan receptores clonados, tal como se describe más adelante. Otras técnicas de ensayo incluyen (pero no están limitadas a ellas) mediciones de los efectos de los antagonistas del receptor de GnRH sobre la inhibición del flujo de calcio estimulado por GnRH, la modulación de la hidrólisis de fosfoinositol, y las concentraciones circulantes de gonadotropinas en el animal castrado. Seguidamente, se describen estas técnicas, la síntesis del radioligando, el empleo del radioligando en un radioinmunoensayo, y la medición de la eficacia de un compuesto como antagonista del receptor de GnRH.

40 Inhibición de la Liberación de LH Estimulada por GnRH

Los antagonistas de GnRH apropiados son capaces de inhibir la unión específica de GnRH a su receptor y antagonizar las actividades asociadas con GnRH. Por ejemplo, la inhibición de la liberación de LH estimulada por GnRH en ratas inmaduras se puede medir según el método de Vélchez-Martínez (*Endocrinology* 96:1130-1134, 1975). En resumen, ratas Sprague-Dawley machos de 25 días de edad reciben un antagonista de GnRH en solución salina u otra formulación apropiada por administración oral con el pienso, inyección subcutánea o inyección intravenosa. A continuación, se administra una inyección subcutánea de 200 ng de GnRH en 0,2 ml de solución salina. 30 minutos después de la última inyección, los animales son decapitados y se recolecta la sangre de los troncos. Tras la centrifugación, el plasma separado se almacena a 20°C hasta la determinación de las concentraciones de LH y/o FSH por radioinmunoensayo (véase más adelante).

50 Ensayo de Antagonistas de GnRH en Cultivo de Células de la Hipófisis Anterior de la Rata

Se recogen las glándulas hipofisarias anteriores de ratas Sprague-Dawley hembras de 7 semanas de edad, y las glándulas recogidas se digieren con colagenasa en un matraz de dispersión durante 1,5 horas a 37°C. Tras la digestión con colagenasa, las glándulas se digieren adicionalmente con neuraminidasa durante 9 min a 37°C. Seguidamente, el tejido digerido se lava con medio BSA/McCoy 5A al 0,1% y las células lavadas se suspenden en medio SBF (*suero bovino fetal*) al 3%/BSA/McCoy 5A al 0,1% y se siembran en placa sobre placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos, con una densidad celular de 40.000 células por pocillo en 200 µl de medio. A continuación, se incuban las células a 37°C durante 3 días. Para el ensayo de un antagonista de GnRH, las células incubadas se lavan en primer lugar con medio BSA/McCoy 5A al 0,1% una vez, seguido de la adición de la muestra de ensayo

más GnRH 1 nM en 200 μ l de BSA/McCoy 5A al 0,1% en pocillos triplicados. Cada muestra se analiza a 5 niveles de dosis para generar una curva de respuesta a la dosis, con el fin de determinar la potencia de la inhibición de la liberación de LH y/o FSH estimulada por GnRH. Después de 4 horas de incubación a 37°C, se cosecha el medio y se determina por RIA el nivel de LH y/o FSH secretado al medio.

5 Ensayos de Fijación a Membrana – 1

Células transfectadas de manera estable o temporal con vectores de expresión del receptor de GnRH se cosechan, resuspenden en sacarosa al 5% y se homogeneizan usando un homogeneizador Polytron (2x15 seg). Los núcleos se extraen por centrifugación (3000 x g durante 5 min) y se centrifuga el sobrenadante (20.000 x g durante 30 min, 4°C) para recolectar la fracción de membrana. La preparación final de membrana se resuspende en solución tampón de fijación (Hepes 10 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM y BSA al 0,1%) y se conserva a -70°C. Se llevan a cabo reacciones de fijación en un conjunto de placas de filtración de 96 pocillos Millipore MultiScreen, con membranas de GF/C recubiertas con polietilenimina. La reacción se inicia con la adición de membranas (40 μ g de proteína en 130 μ l de solución tampón de fijación) a 50 μ l de péptido GnRH marcado con [I^{125}] (~ 100.000 cpm) y 20 μ l de competidor a concentraciones variables. La reacción se interrumpe después de 90 minutos por la aplicación de vacío y lavando (2x) con solución salina tamponada con fosfato. Se mide la radiactividad fijada usando un recuento de centelleo de 96 pocillos (Packard Topcount), o retirando los filtros de la placa y realizando un recuento gamma directo. Los valores de K_i se calculan a partir de los datos de fijación del competidor, usando una regresión no lineal por los mínimos cuadrados del paquete de software Prism (GraphPad Software).

Ensayos de Fijación a Membrana – 2

Para realizar ensayos de fijación a membrana adicionales, se cosechan células HEK293 transfectadas de forma estable, haciendo chocar matraces de cultivo de tejidos contra una superficie sólida, y se recogen por centrifugación a 1000 x g durante 5 min. Los conglomerados de células se resuspenden en sacarosa al 5% y se homogeneizan usando un homogeneizador Polytron durante dos etapas de homogeneización de 15 segundos. A continuación, los homogenatos celulares se centrifugan durante 5 min a 3000 x g para retirar los núcleos y, subsiguientemente, el sobrenadante se centrifuga durante 30 min a 44.000 x g para recoger la fracción de membrana. El conglomerado de membrana se resuspende en solución tampón de fijación de GnRH (HEPES 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM y BSA al 0,1%) e inmediatamente después se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido y se conservan a -80°C. El contenido en proteínas de la suspensión de membrana se determina usando el kit de ensayo de proteínas Bio-Rad (Bio-Rad, Hercules, CA).

En placas de filtración de 96 pocillos Millipore, equipadas con filtros de membrana GF/C, pre-recubiertas con 200 μ l de polietilenimina al 0,1% (Sigma, St. Louis, MO), se llevan a cabo ensayos de fijación competitiva de radioligandos con las preparaciones de membrana. Antes de usarlas, las placas se lavan 3 veces (3x) con solución salina tamponada con fosfato. Se agrega a los pocillos la fracción de membrana en solución tampón de fijación de GnRH (130 μ l que contienen 25 μ g de proteínas para receptores humanos y de macaco, o 12 μ g para receptores de rata), junto con 20 μ l de ligando competidor a concentraciones variables. La reacción de fijación se inicia con la adición de radioligando (0,1 nM en 50 μ l de solución tampón de fijación de GnRH). Se permite que la reacción progrese durante 90 min en un agitador de plataforma a temperatura ambiente y, seguidamente, se interrumpe situando la placa de ensayo en un colector de vacío Millipore (Millipore, Bedford, MA), se aspira el disolvente y se lavan los pocillos dos veces con 200 μ l de solución salina tamponada con fosfato (PBS) helada. Se extraen los filtros de los pocillos y se someten a recuento en un contador gamma. Los valores de K_i se calculan a partir de cada curva de fijación del competidor, usando una regresión no lineal por los mínimos cuadrados y se corrigen para la concentración de radioligando por medio de la ecuación de Cheng-Prusoff (Prism, GraphPad Software, San Diego, CA), suponiendo una afinidad del radioligando de 0,5 mM. Los valores medios de K_i se calculan a partir del antilogaritmo de la media de los valores de pK_i para cada par de ligandos del receptor.

45 Ensayos de Fijación a Membrana – 3

Se cultivan hasta confluencia células RBL transfectadas de forma estable con el receptor de GnRH humano. Se retira el medio y la monocapa celular se lava una vez con DPBS. Se agrega a la placa una solución de EDTA 5 mM/PBS (libre de Ca^{++} y Mg^{++}) y, a continuación, se cultiva a 37°C durante 10 min. Las células se desprenden mediante suaves golpes en los matraces. Las células se recogen y se aglomeran por centrifugación a 800 x g durante 10 min a 4°C. Seguidamente, el conglomerado celular se resuspende en solución tampón [DPBS (KH_2PO_4 1,5 mM, Na_2HPO_4 8,1 mM, KCl 2,7 mM y NaCl 138 mM) suplementado con $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 2 mM, pH=7,4 con NaOH]. A continuación, se lleva a cabo la lisis celular usando una celda de presión y aplicando N_2 a una presión de 900 psi durante 30 min a 4°C. Por centrifugación a 1200 g durante 10 min a 4°C se retiran las células íntegras y los residuos de mayor tamaño. Entonces, se centrifuga el sobrenadante de membrana celular a 45.000 x g y el conglomerado de membrana resultante se resuspende en solución tampón de ensayo y se homogeneiza sobre hielo, usando un homogeneizador de tejidos. Se determinan las concentraciones de proteína con ayuda del kit de Reactivos de Proteínas Coomassie Plus (Pierce, Rockford, IL) empleando como estándar albúmina de suero bovino. Los conglomerados se dividen en partes alícuotas y se conservan a -80°C hasta su uso. Mediante análisis de

titulación, usando una gama de concentraciones de proteínas, se determinó que la concentración óptima de proteína fue de 15 µg por concentración final en el pocillo.

- 5 Placas de filtración GF/C UniFilter (Perkin Elmer, Boston, MA) se pretrataron con una solución de polietilenimina al 0,5% en agua destilada durante 30 min. Los filtros se pre-enjuagaron con 200 µl por pocillo de PBS, BSA al 1% (Fracción V) y Tween 20 al 0,01%, pH = 7,4), con el empleo de un colector de células (UniFilter-96 Filtermate; Packard). Las membranas se recolectan por filtración rápida al vacío y se lavan 3 veces con 250 µl de solución tampón helada (PBS, Tween 20 al 0,01%, pH = 7,4). Las placas se secan al aire, se agregan 50 µl de líquido de centelleo (Macroscint 20; Packard) y se analiza la radiactividad de la placa usando un dispositivo TopCount NXT (Packard Instruments, IL).
- 10 Los experimentos de fijación se llevan a efecto en una solución tampón que contiene HEPES 10 mM, NaCl 150 mM y BSA al 0,1%, pH = 7,5. Las membranas se incuban con 50 µl de GnRH marcado con [¹²⁵I] His⁵, D-Tyr⁶ (concentración final 0,2 nM) y 50 µl de competidores de molécula de pequeño tamaño, a concentraciones en el intervalo de 30 pM hasta 10 µM para un volumen total en cada pocillo de 200 µl. Las incubaciones se llevan a cabo durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe por filtración rápida sobre filtros GF/C como se
- 15 ha descrito anteriormente. El ajuste de curva se realiza usando el Software Excel Fit (IDBS, Emeryville, CA). Los valores de K_i se calculan usando el método de Cheng y Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973) empleando un valor K_d de 0,7 nM para el radioligando que se determinó previamente en experimentos de fijación bajo saturación.

Medición del Flujo de Ca⁺⁺

- 20 Para determinar la inhibición del flujo de calcio estimulado por GnRH en células que expresan el receptor de GnRH humano, se siembra una placa de 96 pocillos con células RBL transfectadas de manera estable con el receptor de GnRH humano a una densidad de 50.000 células/pocillo, y se permite su adhesión durante la noche. Las células se cargan durante 1 hora a 37°C en el medio siguiente: DMEM con HEPES 20 mM, SBF al 10%, Fluo-4 2 µM, ácido plurónico al 0,02% y probenecid 2,5 mM. Las células se lavan 4 veces con solución tampón de lavado (sal equilibrada de Hanks, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM) después de la carga, dejando 150 µl en el pocillo
- 25 después del último lavado. El GnRH se diluye en BSA al 0,1% que contiene solución tampón FLIPR (sal equilibrada de Hanks, HEPES 20 mM) hasta una concentración de 20 nM y se deposita en una placa de 96 pocillos. Se efectúa una medición de la fluorescencia debida al flujo de Ca⁺⁺ estimulado por GnRH (50 µl de 20 nM, o 4 nM final), de acuerdo con las instrucciones del fabricante en un sistema FLIPR (Molecular Devices, FLIPR3 84 System, Sunnyvale, CA) después de una incubación de 1 minuto con 50 µl de antagonista a concentraciones variables.

Ensayo de Hidrólisis de Fosfoinositol

- 30 El procedimiento se ha modificado con respecto a los protocolos publicados (W. Zhou et al.: *J. Biol. Chem.* 270(32), págs. 18853-18857, 1995). En resumen, se siembran células RBL transfectadas de forma estable con receptores de GnRH humanos en placas de 24 pocillos a una densidad de 200.000 células/pocillo durante 24 horas. Las células se lavan una vez con medio libre de inositol que contiene SBF dializado al 10% y, a continuación, se marcan con 1
- 35 µCi/ml de [³H]-inositol. Después de 20 a 24 horas, se lavan las células con solución tampón (NaCl 140 mM, KCl 4 mM, Hepes 20 mM, glucosa 8,3 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 1 mM y BSA al 0,1%) y se tratan con péptido nativo de GnRH en la misma solución tampón, con o sin concentraciones diversas de antagonista y LiCl 10 mM durante 1 hora a 37°C. Las células se extraen con ácido fórmico 10 mM a 4°C durante 30 min y se cargan en una columna Dowex AG1-X8, se lavan y se eluyen con formiato de amonio 1 M y ácido fórmico 0,1 M. El eluato se evalúa en un contador de centelleo. Los datos de la hidrólisis de fosfoinositol (PI) se representan gráficamente usando una regresión no
- 40 lineal por mínimos cuadrados on el programa Prism (GraphPad, GraphPad Software, San Diego, CA), a partir de lo cual se calcula también la relación de dosis. El trazado lineal de Schild se genera a partir de las relaciones de dosis obtenidas en cuatro experimentos independientes por regresión lineal, y se usa el intercepto X para determinar la afinidad del antagonista.

Estudios en Animales Castrados

- 45 Los estudios en animales castrados ofrecen un ensayo *in vivo* sensible de los efectos de los antagonistas de GnRH (*Andrology* 25:141-147, 1993). Los receptores de GnRH de la hipófisis median en la liberación de LH estimulada por GnRH al torrente sanguíneo. La castración tiene como consecuencia un aumento de los niveles de LH circulante debido a la reducción de la retroalimentación negativa de los esteroides gonadales, lo que da como resultado una
- 50 potenciación de la liberación de LH estimulada por GnRH. En consecuencia, la medición de la supresión de los niveles de LH circulante en macacos castrados se puede utilizar como una medición sensible *in vivo* del antagonismo de GnRH. Por lo tanto, macacos machos se someten a castración quirúrgica y se les deja recuperarse durante cuatro semanas, momento en el que se detectan niveles elevados de LH. A continuación, se administra a los animales el compuesto de prueba en forma de una dosis oral o i.v. y se toman muestras seriadas de sangre para
- 55 medir la LH. Las concentraciones de LH en el suero de estos animales se pueden determinar por técnicas de inmunoensayo o bioensayo (*Endocrinology* 107: 902-907, 1980).

Preparación de Radioligandos de GnRH

El análogo de GnRH se marca por el método de cloramina-T. A 10 µg de péptido en 20 µl de solución tampón de fosfato sódico 0,5 M, pH 7,6, se agrega 1 mCi de NaI¹²⁵, seguidos de 22,5 µg de cloramina-T en 15 µl de solución tampón de fosfato sódico 0,05 M, y la mezcla se agita en un mezclador tipo vórtex durante 20 seg. La reacción se interrumpe por la adición de 60 µg de metabisulfito sódico en 30 µl de solución tampón de fosfato sódico 0,05 M, y se retira el yodo libre, haciendo pasar la mezcla de reacción a través de un cartucho C-8 Sep-Pak (Millipore Corp., Milford, MA). El péptido se eluye con un pequeño volumen de acetonitrilo/agua al 80%. El péptido marcado recuperado se purifica adicionalmente por HPLC de fase inversa en una columna analítica Vydac C-18 (The Separations Group, Hesperia, CA) en un sistema de HPLC de gradiente Beckman 334, usando un gradiente de acetonitrilo en TFA al 0,1%. El péptido radiactivo purificado se conserva en BSA al 0,1%/acetonitrilo al 20%/TFA al 0,1% a -80°C y se puede utilizar durante un periodo de hasta 4 semanas.

RIA de LH y FSH

Para determinar los niveles de LH, se analiza por duplicado cada medio de muestra y todas las diluciones se realizan con solución tampón de RIA (solución tampón de fosfato sódico 0,01 M, NaCl 15 M/BSA al 1%/NaN₃ al 0,01%, pH 7,5), y el kit de ensayo se obtiene del Programa Nacional de Hormona e Hipófisis (*Nation Hormone and Pituitary Program*) apoyado por NIDDK. En un tubo de polietileno de 12 x 75 mm se agregan 100 µl de medio de muestra diluido 1:5 o estándar de rLH en solución tampón de RIA y 100 µl de rLH marcada con [¹²⁵I] (~ 30.000 cpm), más 100 µl de anticuerpo anti-rLH de conejo diluido 1:187.500 y 100 µl de solución tampón de RIA. La mezcla se incuba a temperatura ambiente durante una noche y, al día siguiente, se agregan 100 µl de IgG anti-conejo de cabra diluido 1:20 y 100 µl de suero normal de conejo diluido 1:1000, y la mezcla se incuba durante otras 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, los tubos incubados se centrifugan a 3.000 rpm durante 30 min y se retira el sobrenadante por succión. El conglomerado remanente en los tubos se evalúa en un contador gamma. El RIA de FSH se realiza de forma similar al ensayo de LH, sustituyendo el anticuerpo de LH por anticuerpo de FSH diluido 1:30.000 y la rLH marcada por rFSH marcada.

Actividad de los antagonistas del receptor de GnRH

La actividad de los antagonistas del receptor de GnRH se calcula típicamente a partir de la IC₅₀, como la concentración necesaria de un compuesto para desplazar 50% del ligando radiomarcado del receptor de GnRH, y se expresa como valor "K_i", calculado por la fórmula siguiente:

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

en donde significan 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 esta invención tienen un K_i de 100 µM o menor. En una forma de realización preferida de esta invención, los antagonistas del receptor de GnRH tienen un K_i menor que 10 µM y, más preferentemente, menor que 1 µM y, de manera todavía más preferida, menor que 0,1 µM (es decir, 100 nM). Con esta finalidad, los compuestos descritos específicamente en los Ejemplos tienen valores de K_i menores de 100 nM en uno o más de los Ensayos de Fijación a Membrana 1 hasta 3 anteriores.

La capacidad de los antagonistas de GnRH para inhibir las principales enzimas responsables del metabolismo de medicamentos en el hígado humano, a saber, CYP2D6 y CYP3A4, se puede evaluar *in vitro* según un método de fluorimetría basado en placa de microtitulación descrito en Crespi et al. (*Anal. Biochem.* 248:188-190, 1997). Como sustratos marcadores para CYP2D6 y CYP3A4 se utilizan, respectivamente, AMMC (es decir, 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamoni)etil]-7-metoxi-4-metil-cumarina) y BFC (es decir, 7-benciloxi-4-(trifluorometil)cumarina), a una concentración igual a K_m (es decir, la concentración de sustrato que produce la mitad de la velocidad máxima). En resumen, se incuban CYP2D6 o CYP3A4 recombinantes con el sustrato marcador y un sistema generador de NADPH (consistente en NADP⁺ 1 mM, glucosa-6-fosfato 46 mM y 3 unidades/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) a 37°C en ausencia o presencia de 0,03, 0,09, 0,27, 0,82, 2,5, 7,4, 22, 67 y 200 µM de un antagonista de GnRH de muestra. Las reacciones se interrumpen por la adición de un volumen igual de acetonitrilo. Se retira la proteína precipitada por centrifugación y el líquido sobrenadante claro se analiza usando un fluorímetro para placas de microtitulación. Los antagonistas de GnRH de la presente invención tienen, preferentemente, valores de K_i mayores que 250 nM, más preferentemente mayores que 1 nM y, de forma muy especialmente preferida, mayores que 5 µM.

Como se ha mencionado anteriormente, los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención son de utilidad en una extensa gama de aplicaciones terapéuticas y pueden ser usados para tratar una diversidad de trastornos relacionados con las hormonas sexuales tanto en el hombre como en la mujer, así como en mamíferos en general. Por ejemplo, tales trastornos incluyen endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad del ovario poliquístico, hirsutismo, pubertad precoz, neoplasias dependientes de esteroides gonadales tales como cánceres de próstata,

mama y ovario, adenomas hipofisarios gonadotrópicos, apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, contracepción e infertilidad (por ejemplo, terapia de reproducción asistida tal como fertilización *in vitro*).

5 Los compuestos de esta invención son también útiles como adyuvantes para el tratamiento del déficit de hormona del crecimiento y estatura baja, y para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.

10 Adicionalmente, los compuestos son útiles, en combinación con andrógenos, estrógenos, progesteronas y antiestrógenos y antiprogestágenos para el tratamiento de endometriosis, fibroides y en la contracepción, 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, en el tratamiento de fibroides uterinos. Igualmente, los compuestos se pueden usar en combinación con bifosfonatos y otros agentes para el tratamiento y/o la prevención de alteraciones del metabolismo del calcio, fosfato y del tejido óseo, y en combinación con estrógenos, progesteronas y/o andrógenos, para la prevención o el tratamiento de pérdida de masa ósea o síntomas de hipogonadismo tales como sofocos durante la terapia con un antagonista de GnRH.

15 En otra forma de realización de la invención, se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o múltiples antagonistas del receptor de GnRH. A los efectos de la 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 vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptables. El antagonista del receptor de GnRH se encuentra presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar un trastorno particular, es decir, en una cantidad suficiente para alcanzar 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 hasta 250 mg por dosificación, dependiendo de la vía de administración y, más típicamente, de 1 mg a 60 mg. El experto en la técnica puede determinar fácilmente las concentraciones y dosificaciones apropiadas.

25 Los expertos en la técnica están familiarizados con vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina y agua esterilizada y pueden incluir, opcionalmente, antioxidantes, soluciones tampón, bacteriostáticos y otros aditivos frecuentes. Las composiciones se pueden formular también como píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un antagonista del receptor de GnRH, diluyentes, dispersantes y agentes tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. El experto en la técnica puede formular además el antagonista del receptor de GnRH en una forma adecuada y de acuerdo con prácticas aceptadas tales como las que se describen en la obra *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

35 En una forma de realización adicional, la presente invención ofrece un método para tratar trastornos relacionados con las hormonas sexuales como se ha señalado anteriormente. Estos métodos incluyen administrar un compuesto de la presente invención a un animal de sangre caliente en una cantidad suficiente para tratar el trastorno. En este contexto, "tratar" incluye la administración profiláctica. Estos métodos incluyen la administración sistémica de un antagonista del receptor de GnRH de esta invención, preferentemente en forma de una composición farmacéutica como se ha señalado más arriba. Como se usa en este documento, administración sistémica incluye métodos de administración orales y parenterales. Para la 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 pueden incluir también agentes saborizantes, conservantes, de suspensión, espesantes y emulsionantes, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en soluciones acuosas para inyección que pueden contener, además del antagonista del receptor de GnRH, soluciones tampón, antioxidantes, bacteriostáticos y otros aditivos habitualmente usados en tales soluciones.

45 El ejemplo siguiente se ofrece a modo de ilustración. En resumen, los antagonistas del receptor de GnRH de esta invención se pueden analizar por los métodos generales descritos anteriormente, en tanto que los Ejemplos siguientes describen la síntesis de compuestos representativos de esta invención.

EJEMPLOS

50 A. Métodos de HPLC para analizar las muestras.

Tiempo de retención, t_R , en minutos.

Método 1 – Cromatografía Líquida Supercrítica Espectro de Masa (SFC-MS)

Columna: 4,6 x 150 mm Deltabond Cyano 5 μM de Thermo-Hypersil-Keystone

Fase móvil: Dióxido de carbono de grado SFC y metanol de grado óptimo con modificador dietil-malonato disódico 1 mM

Temperatura: 50°C

Presión: 120 bar

5 Caudal: 4,8 ml/min

Gradiente: 5% a 55% de metanol a lo largo de 1,7 min y se mantiene a 55% durante 0,8 min, retorno entonces a 5% en 0,1 min durante un ciclo total de 2,6 min.

Método 2 (HPLC-MS)

Columna: Waters ODS-AQ, 2,0 x 50 mm

10 Fase móvil: A = agua con ácido trifluoroacético al 0,05%; B = acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05%

Gradiente: 95% de A/5% de B hasta 5% de A/95% de B a lo largo de 13,25 min y se mantiene a 5% de A/95% de B durante 2 min, retorno entonces a 95% de A/5% de B durante 0,25 min.

Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda UV: 220 y 254 nM

15 Método 3 (HPLC-MS)

Columna: BHK Lab ODS-O/B, 4,6 x 50 mm, 5 µM

Fase móvil: A = agua con ácido trifluoroacético al 0,05%; B = acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05%

20 Gradiente: 95% de A/5% de B durante 0,5 min, entonces a 90% de A/10% de B durante 0,05 min, desde 0% de A/10% de B a 5% de A/95% de B a lo largo de 18,94 min, entonces a 1% de A/99% de B durante 0,05 min y se mantiene en 1% de A/99% de B durante 2,16 min, retorno entonces a 95% de A/5% de B durante 0,50 min.

Caudal: 2,5 ml/min

Longitud de onda UV: 220 y 254 nM

Método 4 (HPLC-MS)

Columna: Waters ODS-AQ, 2,0 x 50 mm

25 Fase móvil: A = agua con ácido trifluoroacético al 0,05%; B = acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05%

Gradiente: 95% de A/5% de B hasta 10% de A/9% de B a lo largo de 2,25 min y se mantiene a 10% de A/90% de B durante 1,0 min, retorno entonces a 95% de A/5% de B durante 0,1 min.

Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda UV: 220 y 254 nM

30 Método 5 (HPLC)

Columna: Agilent, Zorbax SB-C18, 5 µM, 4,6 x 250 mm.

Fase móvil: A = agua con ácido trifluoroacético al 0,05%; B = acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05%

35 Gradiente: 95% de A/5% de B hasta 5% de A/95% de B a lo largo de 50 min, entonces 5% de A/95% de B durante 0,1 min, se mantiene entonces en 1% de A/99% durante 0,8 min y se vuelve a 95% de A/5% durante 0,2 min y se mantiene en este gradiente durante 4 min.

Caudal: 2,0 ml/min

Longitud de onda: 220 y 254 nM.

Método 6 (HPLC-MS)

Columna: Phenomenex-Synergi 4 µ Max-RP 80 A, 50,0 x 2,0 mm

Fase móvil: A = agua con ácido trifluoroacético al 0,025%; B = acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,025%

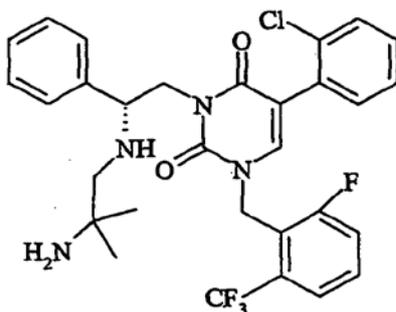
Gradiente: 95% de A/5% de B 0,25 min, entonces 95% de A/5% de B hasta 95% de B/5% de A durante 13 min, se mantiene a 95% de A/5% de B a 95% de B/5% de A durante 2 min y entonces vuelve a 95% de A/5% de B en 0,25 min.

5 Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda UV: 220 nM y 254 nM

EJEMPLO 1

3-[2(R)-{(2-AMINO-2,2-DIMETILETIL)AMINO}-2-FENILETIL]-5-(2-CLOROFENIL)-1-[2-FLUORO-6-(TRIFLUOROMETIL)BENCIL]-PIRIMIDINA-2,4(1H,3H)-DIONA



10

Etapa 1A: Preparación de 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4 (1H,3H)-diona 1a

Una suspensión de 5-bromouracilo (31,0 g) en 300 ml de dicloroetano se trata con *N,O*-bis(trimetilsilil) acetamida (80 ml). La mezcla de reacción se calienta bajo nitrógeno. La solución se enfría a temperatura ambiente, se agrega bromuro de 2-fluoro-6-(trifluorometil)bencilo (50 g) y se calienta la mezcla de reacción durante la noche bajo nitrógeno. La reacción se enfría, se extingue con MeOH y se divide entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato sódico) y se evapora para dar un sólido. El producto bruto se tritura con éter, se filtra y se lava con éter tres veces, proporcionando 40,7 g de 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4 (1H,3H)-diona **1a**. MS (Cl) *m/z* 366,0, 368,0 (MH⁺).

15

Etapa 1B: Preparación de 3-[2(R)-amino-2-feniletill]-5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-pirimidina-2,4 (1H,3H)-diona 1b

20

Una solución de 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4 (1H,3H)-diona **1a** (19,2 g, 52,3 mmol) en THF (180 ml) se trató con *N*-(*t*-butiloxycarbonil)-*D*-fenilglicinol (13,6 g, 57,5 mmol) y trifenilfosfina (20,6 g, 78,5 mmol) a temperatura ambiente; a continuación, se introdujo azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (18,0 g, 78,5 mmol) en varias porciones durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se agregó THF adicional (90 ml), y la mezcla se calentó a 50°C durante 40 horas. Después de diluir con acetato etílico (100 ml), se filtró el sólido, se lavó con acetato etílico adicional (100 ml) y se secó para dar el compuesto **1b** (26,9 g, 98%) en forma de polvo blanco. MS (Cl) *m/z* 485,0, 487,0 (MH⁺).

25

Etapa 1C: Preparación de 3-[2-(R)-amino-2-feniletill]-5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-pirimidina-2,4 (1H,3H)-diona 1c

30

Al compuesto **1b** (10,45 g, 20 mmol) en dioxano/agua (180/20 ml) se agregó ácido 2-clorofenil-borónico (6,26 g, 40 mmol) y Na₂CO₃ (12,72 g, 120 mmol). La mezcla se desoxigenó con N₂ durante 15 min, se agregó tetrakis (trifenilfosfina) paladio (O) (2,31 g, 2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. La reacción se distribuyó entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos/trietilamina 500/500/6 hasta 800/200/7 para dar el compuesto **1c** (7,26 g, 70%) en forma de espuma blanca. MS (Cl) *m/z* 518,0, 520,1 (MH⁺).

35

Etapa 1D: Preparación de 3-[2(R)-{(2-ftalamida-2,2-dimetiletill)amino}-2-feniletill]-5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona 1d

Una solución del compuesto **1c** (30 mg, 0,058 mmol) y *N*-(1-oxo-2,2-dimetiletill)ftalimida (25 mg, 0,116 mmol, sintetizada en 2 etapas a partir de 2-amino-2-metilpropanol, primero por reacción con anhídrido ftálico, seguida de oxidación de Swern usando cloruro de oxalilo) en diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se agregó triacetoxi-borohidruro sódico (37 mg, 0,174 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas

40

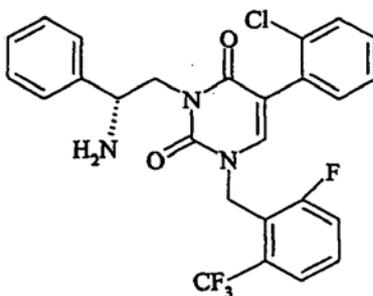
y se distribuyó entre EtOAc y NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto bruto **1d**. MS (Cl) *m/z* 719,2, 721,2 (MH⁺).

Etapa 1E: Preparación de 3-[2(R)-((2-amino-2,2-dimetiletil)amino)-2-feniletíl]-5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **1-1**

- 5 Una solución del compuesto **1d** (42 mg, 0,058 mmol) e hidrazina monohidrato (56 µl, 1,16 mmol) en etanol (3 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de concentrar, se recogió el residuo en DCM y se lavó con NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto **1-1**. MS (Cl) *m/z* 589,2, 591,2 (MH⁺), *t_R* = 2, 441 (método 4).

EJEMPLO 2

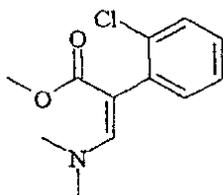
- 10 3-[2(R)-(AMINO)-2-FENILETIL]-5-(2-CLOROFENIL)-1-[2-FLUORO-6-(TRIFLUORO-METIL)BENCIL]PIRIMIDINA-2,4(1H,3H)-DIONA



Etapa 2A: Preparación del compuesto (2-clorofenil)acetato de metilo **2a**

- 15 Al ácido 2-clorofenilacético (1,04 g, 6 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó ácido sulfúrico (6 gotas) y la solución se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de concentrar, el residuo se recogió en acetato etílico y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar (2-clorofenil)acetato de metilo **2a** (1,08 g, 97,5%) en forma de aceite amarillento. GCMS (EI) *m/z* 184, 186 (M⁺).

Etapa 2B: Preparación de 2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo **2b**



- 20 Una solución de (2-clorofenil)acetato de metilo **2a** (1,08 g, 5,85 mmol) en DMFDMA (10 ml, 70,8 mmol) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos 1/3 a 1/2 para dar (2-clorofenil)acetato de metilo **2a** no reaccionado (0,67 g, 62%) en primer lugar y, seguidamente, 2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo **2b** (0,38 g, 27%; 71% basado en el material inicial recuperado) en forma de un jarabe incoloro. MS (Cl) *m/z* 240,2, 242,2 (MH⁺).

Etapa 2C: Preparación de 5-(2-clorofenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2c**

- 30 A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo **2b** (0,26 g, 1,08 mmol), urea (0,2 g, 3,26 mmol) y NaI (0,49 g, 3,26 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó TMSCl (0,41 ml, 3,26 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaOH 1,0 M (8 ml). La solución resultante se agitó durante 20 horas y el acetonitrilo se retiró al vacío. La solución acuosa se lavó con éter, se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con HCl 1 N (8 ml). Se filtró el precipitado, se lavó con H₂O adicional y se secó para dar 5-(2-clorofenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2c** (0,16 g, 66%) en forma de sólido blanco. MS (Cl) *m/z* 222,9, 224,9 (MH⁺).

Etapa 2D: Preparación de 5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-bencil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2d**

- 5 A una suspensión de 5-(2-clorofenil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **2c** (0,16 g, 0,72 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó bis(trimetilsilil)acetamida (0,36 ml, 1,44 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó bromuro de 2-fluoro-3-trifluorometil-bencilo (0,22 g, 0,86 mmol) y se reanudó el reflujo durante 16 horas. La reacción se extinguió por la adición de MeOH (5 ml) y agitación durante 2 horas. Después de concentrar, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos 1/1 para dar 5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-bencil]-pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **2d** (0,25 g, 87%) en forma de sólido blanco. MS (Cl) *m/z* 398,9, 400,9 (MH⁺).

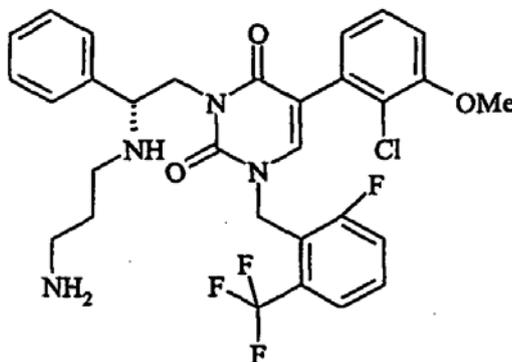
Etapa 2E: Preparación de 3-[2(R)-(terc-butoxicarbonil-amino)-2-feniletil]-5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **2e**

- 10 Una mezcla de 5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-bencil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **2d** (125 mg, 0,32 mmol), K₂CO₃ (130 mg, 0,96 mmol) y D- α -fenilglicinol mesilato de N-(t-butiloxicarbonilo) (0,2 g, 0,64 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 75°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato etílico, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos 2/3 para dar el compuesto **2e** (144 mg, 74%). MS (Cl) *m/z* 518,0, 520,0 (MH⁺-Boc).
- 15 Etapa 2F: Preparación de 3-[2(R)-amino-2-feniletil]-5-(2-clorofenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **1c**

- 20 A una solución del compuesto **2e** (0,144 g, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,5 ml, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentrar, el residuo se recogió en DCM y se agregó NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto **1c** (0,12 g). MS (Cl) *m/z* 518,0, 520,1 (MH⁺).

EJEMPLO 3

3[2(R)-(AMINOPROPILAMINO)-2-FENILETIL]-5-(2-CLORO-3-METOXIFENIL)-1-[2-FLUORO-6-(TRIFLUOROMETIL)BENCIL]PIRIMIDINA-2,4(1*H*,3*H*)-DIONA



- 25 Etapa 3A: Preparación de 2-cloro-3-metoxi-benzaldehído **3a**

A una suspensión de 3-hidroxi-benzaldehído (20,12 g, 160 mmol) en HOAc (40 ml) se agregó con cuidado tBuOCl (20 ml, 176 mmol) con agitación. La reacción se transformó en una solución transparente y fuertemente exotérmica. Se dejó enfriar y se agitó durante 16 horas, dando como resultado un precipitado blanco. El sólido se filtró, se lavó con H₂O y se secó para dar 2-cloro-3-hidroxi-benzaldehído (13,77 g, 55%), GCMS (EI) *m/z* 156, 158 (M⁺).

- 30 A una solución de 2-cloro-3-hidroxi-benzaldehído (4,55 g, 29 mmol) en DMF (30 ml) se agregó K₂CO₃ (4,8 g, 34,9 mmol), seguido de MeI (2,7 ml, 43,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se recogió en acetato etílico, se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos 1/5 proporcionó 2-cloro-3-metoxi-benzaldehído **3a** (4,68 g, 94%) en forma de aceite incoloro, que solidificó en reposo. GCMS (EI) *m/z* 170, 172 (M⁺).

Etapa 3B: Preparación de 2-cloro-1-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)-2-(metilsulfenil)-vinil]-benceno **3b**

- 40 A una solución de 2-cloro-3-metoxi-benzaldehído **3a** (4,65 g, 27,3 mmol) y metil (metiltio)metil sulfóxido (4,3 ml, 43,9 mmol) en THF (25 ml) se agregó una solución metanólica al 40% de Triton B (6,2 ml, 13,6 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de retirar el THF, el residuo se recogió en acetato etílico, se lavó con HCl 1 N, H₂O y salmuera, a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía de columna sobre gel de sílice con diclorometano proporcionó 2-cloro-1-metoxi-3-[2-(metilsulfanil)-2-

(metilsulfenil)vinil]-benceno **3b** (3,61 g, 48%) en forma de aceite amarillo. GCMS (EI) m/z 225 (M^+ -Cl-16), 210 (M^+ -Cl-OMe).

Etapa 3C: Preparación de (2-cloro-3-metoxifenil)acetato de etilo **3c**

- 5 A una solución de 2-cloro-1-metoxi-3-[2-(metilsulfenil)-2-(metilsulfenil)vinil]benceno **3b** (3,58 g, 12,9 mmol) en etanol (20 ml) se agregó una solución etanólica 5 M de HCl (5,2 ml), y la solución resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con diclorometano, para dar (2-cloro-3-metoxifenil)acetato de etilo **3c** (2,78 g, 94%) en forma de aceite amarillo. GCMS (EI) m/z 228, 230 (M^+).

Etapa 3D: Preparación de 2-(2-cloro-3-metoxifenil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo **3d**

- 10 Una solución de (2-cloro-3-metoxifenil)acetato de etilo **3c** (2,78 g, 12 mmol) en DMFDMA (16 ml, 120 mmol) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos 1/2 hasta 1/1 para dar (2-cloro-3-metoxifenil)acetato de etilo **3c** no reaccionado (1,8 g, 65%) en primer lugar y, a continuación, 2-(2-cloro-3-metoxifenil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo **3d** (1,1 g, 32%; 90% basado en el material inicial recuperado), en forma de jarabe amarillo. MS (CI) m/z 284,0, 286,0 (MH^+).
- 15

Etapa 3E: Preparación de 5-(2-cloro-3-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3e**

- 20 A una mezcla de 2-(2-cloro-3-metoxifenil)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo **3d** (1,7 g, 6 mmol), urea (1,08 g, 18 mmol) y NaI (2,7 g, 18 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agregó TMSCl (2,3 ml, 18 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó NaOH 1,0 M (30 ml). La solución resultante se agitó durante 20 horas y el acetonitrilo se retiró al vacío. La solución acuosa se lavó con éter, se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con HCl 1 N (30 ml). Se filtró el precipitado, se lavó con H₂O adicional y se secó para dar 5-(2-cloro-3-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3e** (1,24 g, 82%) en forma de sólido amarillo pálido. MS (CI) m/z 253,1, 255,1 (MH^+).

Etapa 3F: Preparación de 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3f**

- 25 A una suspensión de 5-(2-cloro-3-metoxifenil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3e** (2,2 g, 8,7 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agregó bis(trimetilsilil)acetamida (4,3 ml, 17,4 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó bromuro de 2-fluoro-3-trifluorometil-bencilo (2,7 g, 10,5 mmol) y se reanudó el reflujo durante 16 horas. La reacción se extinguió por adición de MeOH (25 ml) y agitación durante 2 horas. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos 1/1 para dar 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-bencil]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3f** (3,3 g, 88%) en forma de sólido blanco. MS (CI) m/z 429,0, 431,0 (MH^+).
- 30

Etapa 3G: Preparación de 3-[2(R)-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletil]-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3g**

- 35 Una mezcla de 5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)-bencil]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3f** (75 mg, 0,175 mmol), K₂CO₃ (72 mg, 0,525 mmol) y D- α -fenilglicino mesilato de N-(t-butoxicarbonilo) (0,11 g, 0,35 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 75°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato etílico, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con acetato etílico/hexanos 2/3 para dar el compuesto **3g** (82 mg, 72%) en forma de sólido blanco. MS (CI) m/z 548,0, 550,0 (MH^+ -Boc).

- 40 Etapa 3H: Preparación de 3-[2(R)-amino-2-feniletil]-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3h**

- 45 El compuesto **3g** (2,7 g, 4,2 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), se agregó TFA (14 ml, 175 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de concentrar, el residuo se recogió en DCM, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto **3h** (2,2 g, 96%). MS (CI) m/z 548,0, 550,0 (MH^+).

Etapa 3I: Preparación de 3-[2(R)-{ftalimidopropilamino}-2-feniletil]-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3i**

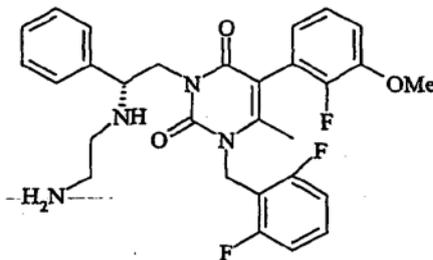
- 50 Una mezcla del compuesto **3h** (30 mg, 0,055 mmol), K₂CO₃ (23 mg, 0,165 mmol) y N-(3-bromopropil)ftalimida (30 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 75°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre placa de TLC preparativa eluyendo con acetato etílico/hexanos 1/1 para dar el compuesto **3i** (20 mg, 50%). MS (CI) m/z 735,1, 737,1 (MH^+).

Etapa 3J: Preparación de 3-[2(R)-{aminopropilamino}-2-feniletíl]-5-(2-cloro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **3-1**

5 Una solución del compuesto **3i** (20 mg, 0,027 mmol) e hidrazina monohidrato (26 μ l, 0,54 mmol) en etanol (3 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de concentrar, el residuo se recogió en DCM y se lavó con NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por LCMS preparativa para dar el compuesto **3-1**. MS (Cl) *m/z* 605,1, 607,1, *t_R* = 1.500 (método 1).

EJEMPLO 4

3-[2(R)-{AMINOETILAMINO}-2-FENILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXIFENIL)-1-[2,6-DIFLUOROBENCIL]-6-METILPIRIMIDINA-2,4(1H,3H)-DIONA



10 Etapa 4A: Preparación de 2-fluoro-6-(trifluorometil)bencilamina **4a**

15 A 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzocarbonitrilo (45 g, 0,238 mmol) en 60 ml de THF se agregó lentamente BH₃:THF 1 M a 60°C y la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó lentamente metanol (420 ml) y se agitó bien. A continuación, se evaporaron los disolventes y el residuo se distribuyó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación dio **4a** en forma de aceite amarillo (46 g, 0,238 mmol). MS (Cl) *m/z* 194,0 (MH⁺).

Etapa 4B: Preparación de N-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]urea **4b**

20 A 2-fluoro-6-(trifluorometil)bencilamina **4a** (51,5 g, 0,267 mmol) en un matraz se agregaron urea (64 g, 1,07 mmol), HCl (concentrado, 30,9 mmol, 0,374 mmol) y agua (111 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se continuó enfriando con hielo y se filtró para dar un sólido de color amarillo. La recristalización en 400 ml de EtOAc dio **4b** en forma de sólido blanco (46,2 g, 0,196 mmol). MS (Cl) *m/z* 237,0 (MH⁺).

Etapa 4C: Preparación de 1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4c**

25 A N-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]urea **4b** (46,2 g, 19,6 mmol) en 365 ml de acetonitrilo se agregó NaI (43,9 g, 293 mmol). La mezcla resultante se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó lentamente diceteno (22,5 ml, 293 mmol) a través de un embudo de goteo, seguido de la adición de TMSCl (37,2 ml, 293 mmol) de la misma manera. La suspensión amarilla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. LC-MS mostró la desaparición del material inicial. A la mezcla amarilla se agregaron 525 ml de agua y se agitó durante la noche. Después de otras 20 de agitación, se filtró el precipitado por medio de un embudo Buchner y el sólido amarillo se lavó con agua y EtOAc para dar **4c** en forma de sólido blanco (48,5 g, 16 mmol). H¹ RMN (CDCl₃) δ 2,152 (s, 3H), 5,365 (s, 2H), 5,593 (s, 1H), 7,226-7,560 (m, 3H), 9,015 (s, 1H); MS (Cl) *m/z* 303,0 (MH⁺).

Etapa 4D: Preparación de 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4d**

35 A 1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4c** (48,5 g, 0,16 mol) en 145 ml de ácido acético se agregó bromo (16,5 ml, 0,32 mmol). La mezcla resultante se hizo transparente y, a continuación, formó un precipitado en el plazo de 1 hora. Después de 2 horas de agitación, se filtró el sólido amarillo y se lavó con EtOAc frío hasta obtener un sólido casi blanco. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación proporcionó un sólido amarillo que se lavó con EtOAc para dar un sólido de color amarillo pálido. Se combinaron los dos sólidos para dar un total de 59,4 g de **4d** (0,156 mmol). H¹ RMN (CDCl₃) δ 2,422 (s, 3H), 5,478 (s, 2H), 7,246-7,582 (m, 3H), 8,611 (s, 1H); MS (Cl) *m/z* 380,9 (MH⁺).

40 Etapa 4E: Preparación de 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino]-2-feniletíl-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4e**

A 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4d** (15 g, 39,4 mmol) en 225 ml de THF se agregaron N-t-Boc-D-fenilglicinol (11,7 g, 49,2 mmol) y trifenilfosfina (15,5 g, 59,1 mmol), seguido de la adición de azodicarboxilato de di-terc-butilo (13,6 g, 59,1 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante la

noche. Las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo se purificó sobre gel de sílice con 3:7 EtOAc/hexano para dar **4e** en forma de sólido blanco (23,6 g, 39,4 mmol); MS (CI) m/z 500,0 (MH^+ -Boc).

Etapa 4F: Preparación de 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4f**

- 5 A 5-bromo-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletíl]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4e** (15 g, 25 mmol) en 30 ml/90 ml de H₂O/dioxano, en un tubo de presión, se agregaron ácido 2-fluoro-3-metoxifenil-borónico (4,25 g, 25 mmol) y carbonato sódico (15,75 g, 150 mmol). Se burbujeó N₂ durante 10 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,9 g, 2,5 mmol), se selló el tubo y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró el precipitado por filtración. Las sustancias volátiles se retiraron por evaporación y el residuo se distribuyó entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se cromatógrafió con 2:3 EtOAc/hexano para dar 13,4 g (20,8 mmol, 83%) de un sólido amarillo.

- 15 Este sólido amarillo (6,9 g, 10,7 mmol) se disolvió en 20 ml/20 ml de CH₂Cl₂/TFA. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporaron las sustancias volátiles y el residuo se distribuyó entre EtOAc/NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación dio **4f** en forma de un aceite amarillo (4,3 g, 7,9 mmol, 74%). H¹ RMN (CDCl₃) δ 2,031 (s, 3H), 3,724-4,586 (m, 6H), 5,32-5,609 (m, 2H), 6,736-7,558 (m, 1H); MS (CI) m/z 546,0 (MH^+).

Utilizando el mismo procedimiento descrito en este ejemplo, se preparó 3-[2(R)-amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4f.1**.

- 20 Etapa 4G: Preparación de 3-[2(R)-{(terc-butoxicarbonil)aminoetil}amino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4g**

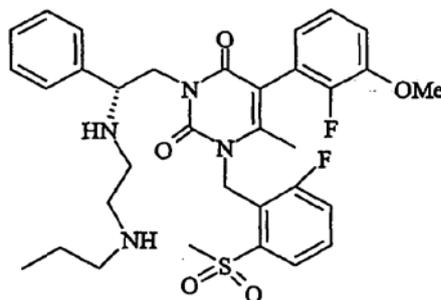
- 25 A una solución del compuesto **4f.1** (3,1 g, 6,2 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó, gota a gota, una solución de N-(2-oxoetil)-carbamato de terc-butilo (0,98 g, 6,2 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de agregar triacetoxi-borohidruro sódico (2,0 g, 9,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se distribuyó entre éter etílico y agua y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyendo con acetato etílico al 50% en hexano para dar **4g** en forma de un semisólido de color amarillo pálido (2,3 g, 3,6 mmol, 59%). MS (CI) m/z 639,1 ($M+H^+$), t_R = 2,342 min (método 4). H¹ RMN (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 2,40-2,60 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,99-4,16 (m, 2H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,94 (s ancho, 1H), 5,20-5,40 (m, 2H), 6,74-7,00 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,21-7,35 (m, 7H).

- 30 Etapa 4H: Preparación de 3-[2(R)-aminoetilamino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **4-1**

- 35 A una solución del compuesto **4g** (1,0 g, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó ácido trifluoroacético (TFA, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se distribuyó entre acetato etílico y solución acuosa diluida de NaOH. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar **4-1** en forma de un aceite de color pardo claro (0,75 g, 1,4 mmol, 89%). MS (CI) m/z = 539,1 ($M+H^+$), t_R = 1,969 min (método 4). H¹ RMN (CDCl₃) δ 2,16 (s ancho, 3H), 2,38-2,68 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,01-4,13 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,18-5,39 (m, 2H), 6,72-6,83 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 7H).

EJEMPLO 5

3-[2(R)-{2-PROPILAMINO-ETILAMINO}-2-FENILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXI-FENIL)-1-(2-FLUORO-6-METILSULFONILBENCIL)-6-METILPIRIMIDINA-2,4(1H,3H)-DIONA

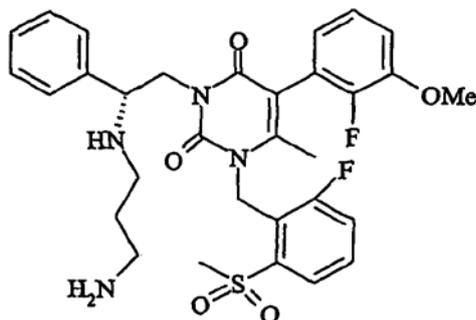


Etapa 5A: Preparación de 3-[2(R)-{2-propilamino-etilamino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Se disolvió 3-[2(R)-{2-amino-etilamino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **7-12** (200 mg, 0,33 mmol) en metanol (5 ml) y se agregó, gota a gota, una solución de propionaldehído (29 mg, 0,5 mmol) en metanol (3 ml). Después de agitar durante 15 min, se agregó borano-piridina (8 M, 42 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol y, de manera gradual, una cantidad determinada de hidróxido de amonio. El compuesto **5-1** se aisló (50 mg). MS (CI) m/z 641,3 ($M+H^+$), $t_R = 2,149$ min (método 4).

10 **EJEMPLO 6**

3-[2(R)-AMINOPROPILAMINO-2-FENILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXIFENIL)-1-[2-FLUORO-6-METILSULFONILBENCIL]-6-METILPIRIMIDINA-2,4(1H,3H)-DIONA



15 Etapa 6A: Preparación de 3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **6a**

A una solución del compuesto **4f.1** (28 g, 56 mmol) en diclorometano (200 ml) se agregó, gota a gota, una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (12 g, 56 mmol) en diclorometano (100 ml) a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y LC/MS indicó que el material inicial se había consumido. Se concentró la mezcla de reacción al vacío para dar el producto deseado **6a** en forma de sólido de color amarillo pálido (33 g). MS (CI) m/z 496,1 ($M+H^+$ -Boc), $t_R = 3,052$ min (método 4).

Etapa 6B: Preparación de 3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metiltiobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **6b**

A una solución del compuesto **6a** (33 g, 56 mmol) en DMSO anhidro (100 ml) se agregó tiometóxido sódico (4,0 g, 56 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 1 hora. Se agregaron otros 0,28 eq. de tiometóxido sódico (1,1 g, 16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se distribuyó entre éter etílico y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, se eluyó con acetato etílico al 50% en hexano para dar el compuesto **6b**, en forma de sólido de color amarillo pálido (27 g, 44 mmol, 78%). MS (CI) m/z 524,1 ($M+H^+$ -Boc), $t_R = 3,134$ min (método 4). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,38 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 5,30-5,53 (m, 2H), 5,79-5,85 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 6H).

Etapa 6C: Preparación de 3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **6c**

A una solución del compuesto **6b** (27 g, 44 mmol) en diclorometano anhidro (400 ml) se agregó ácido 3-cloroperoxi benzoico (mCPBA, 30 g, 180 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se distribuyó entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato etílico al 50% en hexano para dar el compuesto deseado **6c**, en forma de un sólido de color amarillo pálido (15 g, 24 mmol, 53%). MS (CI) m/z 556,0 ($M+H^+$ -Boc), $t_R = 2,941$ min (método 4). 1H RMN ($CDCl_3$) δ 1,38 (s, 9H), 2,27 (s ancho, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,01-4,15 (m, 1H), 4,24-4,40 (m, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 5,58-5,68 (m, 2H), 6,85-6,91 (dd; 1H); 7,02 (dd, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,55 (m, 7H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Etapa 6D: Preparación de 3-[2(R)-amino-2-feniletil]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **6d**

5 A una solución del compuesto **6c** (10 g, 15 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml) se agregó ácido trifluoroacético (TFA, 16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se distribuyó entre acetato etílico y solución acuosa diluida de NaOH. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar **6d**, en forma de un sólido de color pardo claro (8,0 g, 14 mmol, 94%). MS (CI) m/z 556,2 ($M+H^+$), $t_R = 2,364$ min (método 4). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 2,25 (s, 3H), 3,42 (s, 1,5 H), 3,43 (s, 1,5 H), 3,91 (s, 1,5 H), 3,92 (s, 1,5 H), 3,98-4,22 (m, 2H), 4,33-4,38 (m 1H), 5,60 (s ancho, 2H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,87-7,03 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,22-7,37 (m, 6H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H).

Etapa 6E: Preparación de 3-[2(R)-ftalimidopropilamino]-2-feniletil]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **6e**

15 A una solución del compuesto **6d** (4,0 g, 7,2 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se agregaron carbonato sódico (0,76 g, 7,2 mmol) y N-(3-bromopropil)ftalimida (2,4 g, 9,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se distribuyó entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, se eluyó con diclorometano, acetato etílico al 50% en hexano y, a continuación, acetato etílico para dar **6e**, en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,6 g, 4,9 mmol, 67%). MS (CI) m/z 743,1 ($M+H^+$), $t_R = 2,539$ min (método 4). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 1,62-1,70 (m, 2H), 2,26 (s, 1,5 H), 2,27 (s, 1,5 H), 2,29-2,33 (m 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 3,51 (s, 1,5 H), 3,52 (s, 1,5 H), 3,54-3,74 (m, 2H), 3,90 (s, 1,5 H), 3,91 (s, 1,5 H), 3,93-4,26 (m, 3H), 5,60 s ancho, 2H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,11-7,36 (m, 8H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

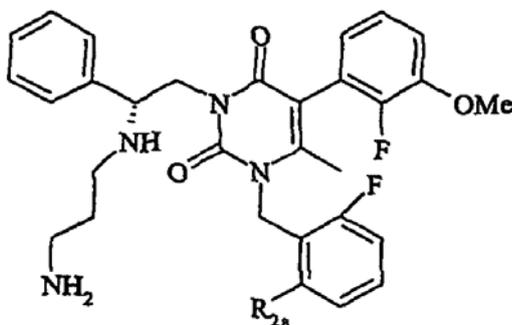
Etapa 6F: Preparación de 3-[2(R)-aminopropilamino]-2-feniletil]-5-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **6-1**

25 A una solución del compuesto **6e** (2,5 g, 3,4 mmol) en etanol anhidro (20 ml) se agregó hidrazina anhidra (0,22 g, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se retiró por filtración el precipitado blanco. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, se eluyó con MeOH al 50% en CH_2Cl_2 y, seguidamente, MeOH/ CH_2Cl_2 / NH_3OH 15:150:1 para dar **6-1**, en forma de un sólido blanco (1,7 g, 2,7 mmol, 79%). MS (CI) m/z 613,2 ($M+H^+$), $t_R = 2,359$ min (método 4). 1H RMN ($CDCl_3$): δ 1,45-1,53 (m, 2H), 2,24 (s, 1,5 H), 2,25 (s, 1,5 H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 3,42 (s, 1,5 H), 3,43 (s, 1,5 H), 3,92 (s, 3H), 3,95-4,06 (m, 2H), 4,12-4,19 (m, 1H), 5,55 (s ancho, 2H), 6,76-6,86 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,11-7,36 (m, 7H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Etapa 6G: Preparación de 3-[2(R)-aminopropilamino]-2-feniletil]-5-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **6-1 + HCl**

35 A una solución del compuesto **6-1** (1,2 g, 2,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó una solución 1 N de cloruro de hidrógeno en éter (2,0 ml, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró para dar un sólido pegajoso. El producto bruto se trituró con éter durante 1 hora. Se recogió el sólido blanco por filtración, se enjuagó con éter, y se secó al vacío. Se obtuvo el producto **6-1+HCl**, una sal de mono-HCl, en forma de un sólido blanco (1,1 g, 1,7 mmol, 84%). MS (CI) m/z 613,2 ($M+H^+$), $t_R = 2,383$ min (método 4).

40 Por el procedimiento anterior se sintetizaron los compuestos siguientes:

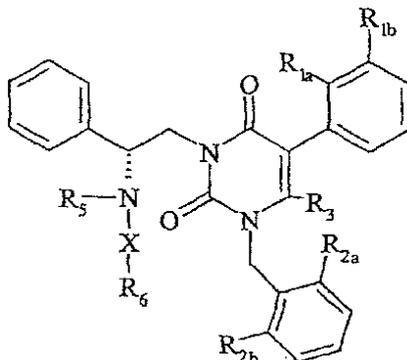


N°	R _{2a}	PM	MH ⁺	t _R (método)
----	-----------------	----	-----------------	-------------------------

6-1	-SO ₂ Me	612,7	613,2	6,890 (3)
6-2	-C1	569,0	569,3	5,195 (2)

EJEMPLO 7

En general, se sintetizaron los compuestos siguientes según los procedimientos del Ejemplo 6, a partir de materiales iniciales apropiados y N-(2-bromoetil)ftalimida, seguidos opcionalmente por los procedimientos del Ejemplo 5.



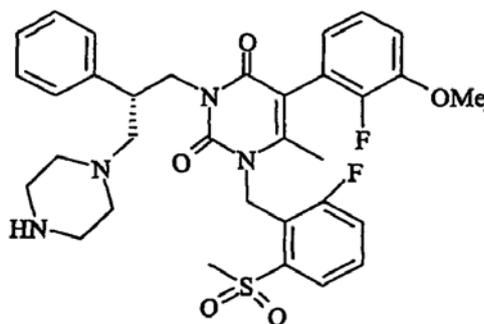
5

Nº	R _{1a}	R _{1b}	R _{2a}	R _{2b}	R ₃	R ₅	XR ₆	Masa	PM	t _R (método)
7-1	Cl	H	F	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	560,7	570,0	4,460 (3)
7-2	Cl	H	F	SO ₂ Me	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	570,8	571,1	4,020 (3)
7-3	F	OMe	F	F	Me	Me	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	581,1	580,7	5,461 (2)
7-4	F	OMe	F	F	Me	H	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	567,0	566,6	2,630 (4)
7-5	F	OMe	F	F	Me	H	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	595,1	594,7	5,144 (2)
7-6	F	OMe	F	F	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH-propilo	581,0	580,7	5,114 (2)
7-7	F	OMe	F	F	Me	H	CH ₂ CH ₂ NCH-Me ₂	581,1	580,7	7,250 (3)
7-8	F	OMe	F	F	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	525,0	524,5	4,442 (2)
7-9	Cl	H	F	F	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	511,2	511,0	6,820 (3)
7-10	F	OMe	F	F	Me	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	583,0	582,6	7,280 (3)
7-11	F	OMe	F	SO ₂ Me	Me	Me	CH ₂ CH ₂ NMe ₂	641,0	640,7	5,185 (2)
7-12	F	OMe	F	SO ₂ Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	598,9	598,7	3,990 (3)
7-13	F	OMe	F	SO ₂ Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NHCH Me ₂	641,2	640,8	1,609 (1)
7-14	F	OMe	F	SO ₂ Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ ciclopropilo	653,2	652,8	1,584 (1)
7-15	F	OMe	F	SO ₂ Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	687,2	686,8	1,517 (1)
7-16	F	OMe	F	SO ₂ Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH	643,2	642,7	1,468 (1)
7-17	F	OMe	F	SO ₂ Me	Me	H	CH ₂ CH ₂ -morfolinilo	669,3	668,8	5,069 (2)

7-18	F	OMe	F	CF ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	575,2	574,6	1,398 (1)
7-19	F	OMe	F	CF ₃	Me	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	589,2	588,6	1,362 (1)

EJEMPLO 8

5-(2-FLUORO-3-METOXIFENIL)-1-[2-FLUORO-6-METILSULFONILBENCIL]-3-{3-(1-PIPERAZINIL)-2(R)-FENILPROPIL}-6-METILPIRIMIDINA-2,4(1*H*,3*H*)-DIONA



5

Etapa 8A: Preparación de 5-bromo-1-[2,6-difluorobencil]-3-{3-acetoxi-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **8a**

Una solución de 3-hidroxi-2-(R)-fenil-propil éster de ácido acético (1,87 g, 9,64 mmol) en THF (50 ml) se trató con 5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-metiluracilo **4d** (3,19 g, 9,64 mmol) y trifenilfosfina (3,16 g, 12,1 mmol) a temperatura ambiente; a continuación, se introdujo azo-dicarboxilato de di-terc-butilo (2,77 g, 12,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporaron las sustancias volátiles. El residuo se distribuyó entre NaHCO₃/H₂O saturado y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se evaporó, se purificó por cromatografía instantánea (sílice, 33% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **8a** (4,54 g, 93%). MS (CI) *m/z* 508,1 y 509,0 (MH⁺).

15

Etapa 8B: Preparación de 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-3-{3-hidroxi-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **8b**

Al compuesto **8a** (4,05 g, 8 mmol) en dioxano/agua (100/50 ml) se agregó ácido 2-fluoro-3-metoxifenil-borónico (2,04 g, 12 mmol) y Na₂CO₃ (5,08 g, 48 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con N₂ durante 10 min, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (925 mg, 0,8 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante la noche, bajo protección de N₂. La mezcla de reacción se distribuyó entre salmuera y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (sílice, 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **8b** (2,73 g, 66,9%). MS (CI) *m/z* 511,1 (MH⁺).

20

Etapa 8B.1: Preparación alternativa de 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-3-{3-hidroxi-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **8b**

25

A hidrocloreto de L-hiosciamina (7,5 g, 23 mmol) en diclorometano (50 ml) se agregó p-toluenosulfonato de piridio (578 mg, 2,3 mmol), seguido de la adición lenta de 3,4-dihidroxi-2*H*-pirano (2,3 ml, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se agregó NaHCO₃ saturado (40 ml), seguido de la adición de 40 ml de diclorometano. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y, seguidamente, se concentró para dar un jarabe [MS (CI) *m/z* 374,0 (MH⁺); t_R = 2,086 min (método 4)] que se disolvió en THF (20 ml) y, a continuación, se agregó, gota a gota, a una solución helada de THF (50 ml) que contuvo hidruro de aluminio y litio (1,75 g, 2,0 eq.), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10°C. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se enfrió a 0-5°C y se agregó una solución acuosa 8 N de NaOH hasta que se interrumpió la generación de burbujas. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de aprox. 100 g de Na₂SO₄. Se retiró por evaporación el THF y el aceite resultante se disolvió nuevamente en acetato etílico (150 ml), se lavó con HCl 1 N (30 ml, x2), una solución de NaHCO₃ (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 4,2 g del alcohol protegido con THP en forma de un aceite. t_R = 2,354 (método 4).

30

35

Al alcohol protegido con THP (0,954 g, 4 mmol) en THF se agregó **4d.1** (1,311 g, 1,0 eq.), seguido de la adición de Ph₃P (1,311 g, 1,25 eq.) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,15 g, 1,25 eq.). La mezcla se agitó a temperatura

40

ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de columna instantánea para dar 5-bromo-1-[2,6-difluorobencil]-3-{3-(2-tetrahidro-2H-piranioloxi)-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona [MS (CI) m/z 464,9 y 466,9 (MH⁺-THP); t_R = 2,782 min (método 4)]. Se trató 5-bromo-1-[2,6-difluorobencil]-3-{3-(2-tetrahidro-2H-piranioloxi)-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (110 mg) con HCl 1 N (10 ml)/MeOH (10 ml), a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por placa de TLC preparativa para dar **5**-bromo-1-[2,6-difluorobencil]-3-{3-hidroxi-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona. MS (CI), m/z 464,9 y 466,9 (MH⁺); t_R = 2,613 min (método 4). El acoplamiento de Suzuki con ácido 2-fluoro-3-metoxifenil-borónico según el procedimiento de la Etapa 8B dio el compuesto **8b**.

10 Etapa 8C: Preparación de 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metiltiobencil]-3-{3-hidroxi-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **8c**

A una solución de **8b** (2,55 g, 5 mmol) en DMF (2 ml) se agregó NaSMe (420 mg, 6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante la noche. Se evaporaron las sustancias volátiles y el residuo se distribuyó entre salmuera y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y se evaporó para dar **8c** (2,58 g, 96%). MS (CI) m/z 539,50 (MH⁺).

15 Etapa 8D: Preparación de 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonibencil]-3-{3-hidroxi-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **8d**

20 Se disolvió oxona (4,61 g, 7,5 mmol) en agua (20 ml) y se agregó NaHCO₃ saturado/H₂O hasta basificar la mezcla. Se agregó una solución de **8c** (1,35 g, 2,5 mmol) en acetona (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar **8d** (1,31 g, 92%). MS (CI) m/z 571,30 (MH⁺).

Etapa 8E: Preparación de 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonibencil]-3-{2(R)-fenilpropil-3-ona}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **8e**

25 A una solución de **8d** (1,14 g, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) se agregó peryodinano de Dess-Martin (933 mg, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se distribuyó entre NaHCO₃ saturado/H₂O y diclorometano. Se secó la capa orgánica (sulfato sódico) y se evaporó para dar **8e** (1,12 g, 98,6%). MS (CI) m/z 569,5 (MH⁺).

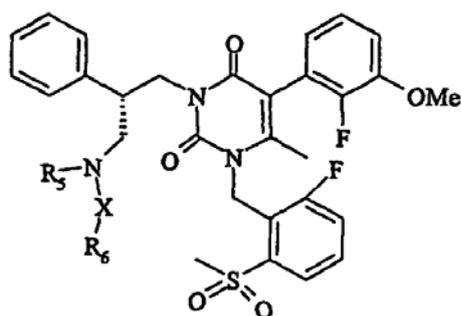
Etapa 8F: Preparación de 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonibencil]-3-{3-(1-piperazinil)-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **8-1**

30 A una solución de **8e** (568 mg, 1 mmol) en dicloroetano (10 ml) se agregó 1-Boc-piperazina (392 mg, 2 mmol) y, a continuación, se agregó NaBH(OAc)₃ (636 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre NaHCO₃ saturado/H₂O y DCM. La capa orgánica se secó (sulfato sódico) y se evaporó. Este intermedio bruto se trató con THF/DCM (15 ml) 1:1 a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la mezcla de reacción y seguidamente se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18, 15-75% de ACN/agua) para dar el compuesto **8-1** (542 mg, 85%). MS (CI) m/z 639,1 (MH⁺), t_R = 4,960 min (método 2).

Etapa 8G: Preparación alternativa de 5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonibencil]-3-{3-(1-piperazinil)-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **8-1**

40 Al compuesto **8d** (280 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se agregó trietilamina (76 mg, 0,75 mmol), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (85 mg, 58 μ l, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se agregaron acetonitrilo anhidro (5 ml) y trietilamina (76 mg, 0,75 mmol), seguido de la adición de piperazina (430 mg, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min y la HPLC demostró la permanencia del material inicial. Se agregó piperazina (420 mg, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y, a continuación, se distribuyó entre EtOAc y salmuera. La capa de EtOAc se secó con sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (10 ml), eluyendo en primer lugar con 5% de MeOH-CH₂Cl₂ y, después, con MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH 15:150:1. Las fracciones similares se recogieron y se evaporaron para dar **8-1** en forma de un aceite incoloro (190 mg, 0,3 mmol, 60%). H¹ RMN (CDCl₃): δ 2,20 (s, 1,5 H), 2,22 (s, 1,5 H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,41-2,60 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 4H), 3,41 (s, 1,5 H), 3,44 (s, 1,5 H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,91 (s, 1,5 H), 4,09-4,16 (m, 1H), 4,24-4,31 (m, 1H), 5,20-5,50 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 0,5 H), 6,99 (dd, 1H), 7,09-7,20 (m, 6H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H).

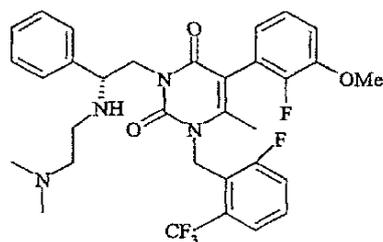
Según el procedimiento anterior se sintetizaron los compuestos siguientes:



Nº	-N(R ₅)XR ₆	PM	MH ⁺	t _R (método)
8-1		638,73	639,0	4,766 (6)
8-2		666,79	667,1	4,655 (6)
8-3		638,73	639,0	4,350 (6)

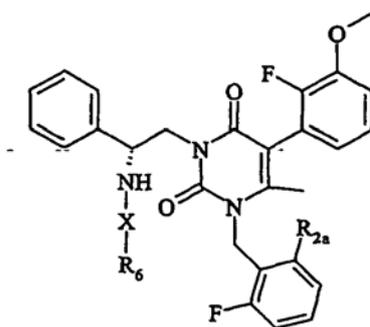
EJEMPLO 9

- 5 3-[2(R)-{(2-DIMETILAMINO)ETILAMINO}-2-FENILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXI-FENIL)-1-[2-FLUORO-6-(TRIFLUOROMETIL)BENCIL]-6-METILPIRIMIDINA-2,4(1*H*,3*H*)-DIONA



Etapa 9A: 3-[2(R)-{(2-dimetilamino)etilamino}-2-feniletil]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

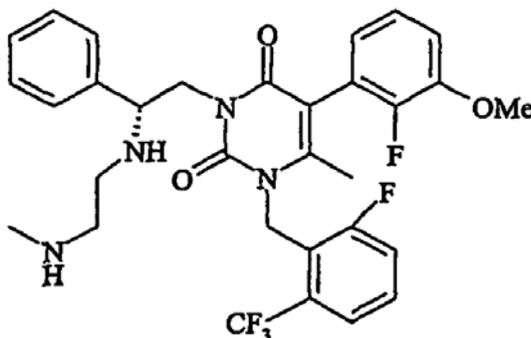
- 10 A una mezcla del compuesto **4f** (0,42 g, 0,72 mmol) en metanol anhidro (5 ml) se agregó hidrocloreto de cloruro de 2-dimetilaminoetil (0,21 g, 1,44 mmol), bicarbonato sódico (0,30 g, 3,6 mmol) y yoduro sódico (0,11 g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C en un recipiente de reacción sellado durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se purificó por LC preparativa. Las fracciones con producto puro se secaron con Speedvac durante 2 días, se disolvieron con agua desionizada, se combinaron y se liofilizaron para dar el compuesto **9-1** en forma de su sal di-TFA (0,049 g, 0,058 mmol, 8,1%).
- 15 Según el procedimiento anterior se sintetizaron los siguientes compuestos:



Nº	R _{2a}	XR ₆	PM	MH ⁺	t _R (método)
9-1	-CF ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	616,3	617,1	5,619 (2)
9-2	-SO ₂ Me	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	626,7	627,3	4,840 (2)
9-3	-SO ₂ Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	640,8	641,3	4,800 (2)
9-4	-CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	630,7	631,2	4,922 (2)

EJEMPLO 10

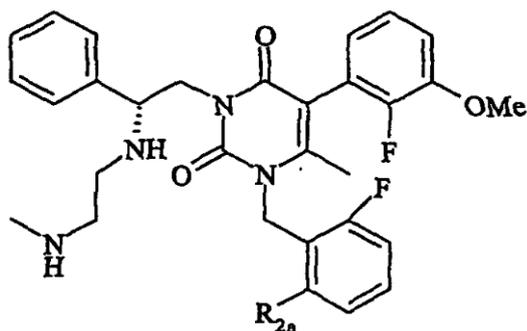
5 3-[2(R)-{(2-METILAMINO)ETILAMINO}-2-FENILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXI-FENIL)-1-[2-FLUORO-6-(TRIFLUOROMETIL)BENCIL]-6-METILPIRIMIDINA-2,4(1*H*,3*H*)-DIONA



Etapa 10A: 3-[2(R)-{(2-metilamino)etilamino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

10 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-N-metil-etanolamina (26 mg, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) y se agregó peryodinano de Dess-Martin (42 mg, 0,1 mmol). Después de 30 min, se agregó el compuesto **4f** (55 mg, 0,1 mmol). Se agregó triacetoxi-borohidruro sódico (212 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se purificó mediante LCMS. Se combinaron y concentraron las fracciones puras para dar un aceite que se disolvió en cloruro de metileno/ácido trifluoroacético (2 ml, 1:1). Después de 3 horas, se retiró el disolvente, dando el compuesto **10-1** (15 mg) en forma de la sal de ácido di-trifluoroacético. MS (Cl) *m/z* 603,2 (MH⁺).

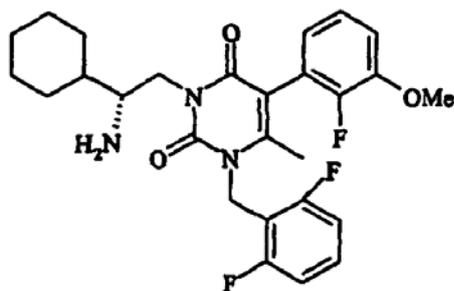
Según el procedimiento anterior se sintetizaron los siguientes compuestos:



Nº	R _{2a}	PM	MH ⁺	t _R (método)
10-1	-CF ₃	602,6	603,2	5,460 (2)
10-2	-SO ₂ Me	612,7	613,2	1,516 (1)

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

- 5 3-[2(R)-AMINO-2-CICLOHEXILETIL]-5-(2-FLUORO-3-METOXIFENIL)-1-[2,6-DIFLUORO-BENCIL]-6-METILPirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-DIONA



Etapa 11A: Preparación de 1-ciclohexil-2-hidroxietil-carbamato de terc-butilo **11a**

- 10 Una solución de N-(t-butiloxycarbonil)ciclohexil-glicina (2,0 g, 7,77 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a 0°C. Se agregó lentamente una solución de borano (1 M en THF, 15,5 ml, 15,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se extinguió con MeOH (5 ml), se evaporaron las sustancias volátiles y el residuo se distribuyó entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado/agua, salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó para dar 1-ciclohexil-2-hidroxietil-carbamato de terc-butilo **11a** (1,26 g, 66,7%), MS (Cl) *m/z* 144,2 (MH⁺-Boc).

- 15 Etapa 11B: Preparación de 5-bromo-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-etil]-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **11b**

- 20 Una solución de 1-ciclohexil-2-hidroxietil-carbamato de terc-butilo **11a** (638 mg, 2,62 mmol) en THF (10 ml) se trató con 5-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-6-bencil-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **4d.1** (869 mg, 2,62 mmol) y trifetilfosfina (1,03 g, 3,93 mmol) a temperatura ambiente; a continuación, se introdujo azodicarboxilato de di-terc-butilo (906 mg, 3,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se evaporaron las sustancias volátiles. El residuo se distribuyó entre NaHCO₃ saturado/H₂O y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (sílice, 25% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **11b** (1,39 g, 95,4%). MS (Cl) *m/z* 456,1, 458,1 (MH⁺-Boc).

Etapa 11C: Preparación de 3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-etil]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **11c**

- 25 Al compuesto 5-bromo-3-[2(R)-terc-butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-etil]-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona **11b** (1,0 g, 1,79 mmol) en benceno/ EtOH/etilenglicol dimetil éter (20/2/22 ml) se agregó ácido 2-fluoro-3-metoxifenil-borónico (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 agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (206 mg, 0,18 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche, bajo N₂. La mezcla de reacción se distribuyó entre salmuera y

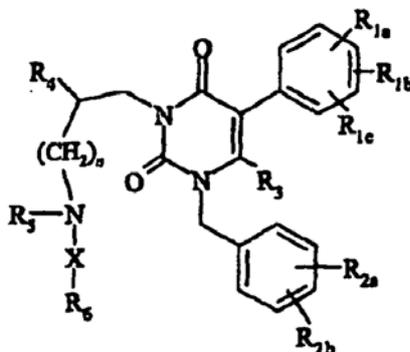
EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se evaporó y se purificó por cromatografía instantánea (sílice, 30% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **11c** (348 mg, 32,3%). MS (CI) m/z 502,2 (MH^+ -Boc).

Etapa 11D: Preparación de 3-[2(R)-amino-2-ciclohexil-etil]-5-(2-fluoro-3 metoxifenil)-1-[2,6-difluorobencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona **11d**

- 5 Al compuesto **11c** (300 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (2 ml) se agregó TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporaron las sustancias volátiles y el residuo se distribuyó entre $NaHCO_3$ saturado/agua y EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se evaporó, se purificó por HPLC de fase inversa (columna C-18, 15-75% de ACN/agua) para dar el compuesto **11d**. MS (CI) m/z 502,2 (MH^+).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura siguiente:



o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 n es 0 o 1;

R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} son iguales o diferentes y significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi C₁₋₄, o R_{1a} y R_{1b}, juntos, forman -OCH₂O- o -OCH₂CH₂-;

R_{2a} y R_{2b} son iguales o diferentes y significan, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano o -SO₂CH₃-;

10 R₃ es hidrógeno o metilo;

R₄ es fenilo o alquilo C₃₋₇;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₆ es -NR₇R₈;

15 R₇ y R₈ son iguales o diferentes y significan, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1-2 hidroxilo o alcoxi;

o R₇ y R₈ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclos o heterociclo sustituido;

o R₇ y el átomo de nitrógeno al que está unido, conjuntamente con R₅ y el átomo de nitrógeno al que está unido forman piperazina, homopiperazina u homopiperazina sustituida;

20 o R₇ y el átomo de nitrógeno al que está unido, conjuntamente con 1 o más átomos de carbono de alcanodiilo C₁₋₆ de X forma heterociclo o heterociclo sustituido; y

X es alcanodiilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con 1 hasta 3 grupos alquilo C₁₋₄,

25 en donde "heterociclo" significa 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 independientemente 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 está fusionado con un anillo de benceno, y el término "sustituido", como se usa en este documento, significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, heterociclo y/o piperazina), en donde al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un sustituyente, en donde en el caso de un sustituyente ceto ("C(=O)-") los átomos de hidrógeno sustituidos son dos, en donde los "sustituyentes" dentro del contexto de esta invención se seleccionan entre halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterociclo-alquilo, así como -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a, en donde los sustituyentes anteriores pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más de los sustituyentes anteriores, y en donde R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes, y representan

30 independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterociclo-alquilo o heterociclo-alquilo sustituido.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_{1a} es halógeno.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_{1b} es alcoxi.
4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R_{1b} es metoxi.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_{1c} es hidrógeno o halógeno.
6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que R_{1c} es flúor o cloro.
- 5 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_{2a} es halógeno.
8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_{2b} es trifluorometilo, halógeno o –SO₂CH₃.
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es hidrógeno.
10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es metilo.
11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es fenilo.
- 10 12. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es alquilo C₃₋₇.
13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que alquilo C₃₋₇ es ciclopentilo o ciclohexilo.
14. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₅ es hidrógeno o metilo.
15. El compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0.
16. El compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 1.
- 15 17. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₆ es hidrógeno y R₇ es hidrógeno o metilo.
18. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₇ y R₈ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo.
19. El compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un alcanodiilo C₁₋₆ de cadena lineal.
20. El compuesto según la reivindicación 19, en el que el alcanodiilo C₁₋₆ de cadena lineal es –CH₂CH₂CH₂–.
- 20 21. El compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un alcanodiilo C₁₋₆ de cadena ramificada.
22. El compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 1 y R₇ y el átomo de nitrógeno al que está unido, conjuntamente con R₅ y el átomo de nitrógeno al que está unido, forman piperazina.
- 25 23. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-[2(R)-aminopropilamino-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 5-(2-fluoro-2-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metilsulfonil-bencil]-3-{3-(1-piperazinil)-2(R)-fenilpropil}-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona, o 3-[2(R)-{(2-dimetilamino)etilamino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(tri-fluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona.
- 30 24. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-[2(R)-{(2-dimetilamino)propilamino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-metil-sulfonilbencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 3-[2(R)-{(2-dimetilamino)propil-amino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metil-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, o 3-[2(R)-{(2-metilamino)etilamino}-2-feniletíl]-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]-6-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona.
25. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 35 26. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para antagonizar la hormona liberadora de gonadotropina para tratar trastornos relacionados con las hormonas sexuales.
27. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para tratar un trastorno relacionado con las hormonas sexuales.
- 40 28. El uso según la reivindicación 27, en el que el trastorno relacionado con las hormonas sexuales es cáncer, hiperplasia prostática benigna o mioma uterino.
29. El uso según la reivindicación 28, en el que el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama o adenomas hipofisarios gonadotrópicos.

30. El uso según la reivindicación 29, en el que el cáncer es cáncer de próstata.
31. El uso según la reivindicación 27, en el que el trastorno relacionado con las hormonas sexuales es endometriosis, enfermedad del ovario poliquístico, fibroides uterinos o pubertad precoz.
32. El uso según la reivindicación 31, en el que el trastorno relacionado con las hormonas sexuales es endometriosis.
- 5 33. El uso según la reivindicación 31, en el que el trastorno relacionado con las hormonas sexuales es fibroides uterinos.
34. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 25, para la preparación de un medicamento para tratar la infertilidad.
- 10 35. Uso de una composición farmacéutica para la preparación de un medicamento para tratar el lupus eritematoso, el síndrome del intestino irritable, el síndrome premenstrual, el hirsutismo, la estatura baja o trastornos del sueño.