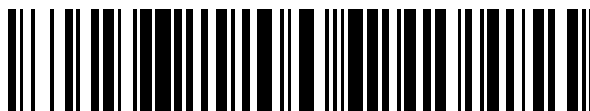


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 623**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 239/06 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 10742013 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2448940**

54 Título: **Derivados de 6,7,8,9-tetrahidro-pirimido{1,2-a}pirimidin-4-ona, su preparación y su aplicación farmacéutica**

30 Prioridad:

02.07.2009 FR 0903237
10.09.2009 US 241098 P
09.10.2009 FR 0957069

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.08.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

BACQUE, ERIC;
BROLLO, MAURICE;
CLAUSS, ANNIE;
EL AHMAD, YOUSSEF;
FILOCHE-ROMMÉ, BRUNO;
HALLEY, FRANK;
KARLSSON, KARL ANDREAS;
MARCINIAK, GILBERT;
RONAN, BAPTISTE;
SCHIO, LAURENT;
VIVET, BERTRAND;
VIVIANI, FABRICE y
ZIMMERMANN, ANDRÉ

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 487 623 T3

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

DESCRIPCION

Derivados de 6,7,8,9-tetrahidro-pirimido{1,2-a} pirimidin-4-ona, su preparación y su aplicación farmacéutica

La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos (6,7,8,9-tetrahidro-pirimido{1,2-a}pirimidin-4-ona), derivados de pirimidinonas, a su procedimiento de preparación, a las nuevas sustancias intermedias obtenidas, a su aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a la nueva utilización de tales derivados.

La presente invención se refiere también a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del ser humano. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos derivados de pirimidinonas y su utilización farmacéutica para la prevención y el tratamiento de afecciones capaces de ser moduladas mediante la inhibición de la ruta PI3K/AKT/mTOR. AKT es un actor clave en esta ruta de señalización. Un nivel elevado de fosforilación de AKT es el marcador de la activación de la ruta que se encuentra en numerosos cánceres humanos.

Los productos de la presente invención pueden utilizarse así principalmente para la prevención o el tratamiento de afecciones capaces de ser moduladas por la inhibición de la fosforilación de AKT (P-AKT). La inhibición de P-AKT puede obtenerse normalmente por la inhibición de la ruta PI3K/AKT/mTOR, y en particular por la inhibición de quinazas que pertenecen a esta ruta como los receptores con actividad tirosina quinasa tales como EGFR, IGFR, ErbB2, la proteína quinasa (PDK1) dependiente de 3'-fosfoinositida, fosfoinositida quinasa PI3K, la serina-treonina quinasa AKT, la quinasa mTOR.

La inhibición y la regulación de la ruta PI3K/AKT/mTOR constituye particularmente un nuevo y potente mecanismo de acción para el tratamiento de un gran número de enfermedades cancerosas que incluyen tumores sólidos y líquidos. Dichas afecciones que pueden tratar los productos de la presente solicitud son los tumores humanos sólidos o líquidos.

Esta invención se refiere igualmente a nuevos derivados de pirimidinonas y su utilización farmacéutica para la prevención y el tratamiento de afecciones impactadas por la modulación de la autofagia. La inhibición y la regulación de la autofagia constituye un nuevo mecanismo de acción para el tratamiento de un gran número de enfermedades cancerígenas que incluyen tumores sólidos y líquidos.

Esta invención se refiere igualmente a nuevos derivados de pirimidinonas y su utilización farmacéutica para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniasis.

Papel de la ruta PI3K/AKT/mTOR

La ruta de señalización PI3K/AKT/mTOR es una red compleja que regula múltiples funciones celulares, como el crecimiento, la supervivencia, la proliferación y la motilidad celular, que son procedimiento claves de la tumorigénesis.

Esta vía de señalización es una importante diana en el tratamiento del cáncer puesto que la mayoría de sus efectores están alterados en los tumores humanos. Los principales efectores que contribuyen a la activación de la ruta son i) los oncogenes tales como ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), PIK3CA y AKT activados por mutación, amplificación o sobreexpresión ; ii) la deficiencia de los genes supresores de tumores tales como PTEN, TSC1/2, LKB y PML que se inactivan después de las mutaciones o las deleciones (Jiang L-Z & Liu L-Z, Biochim Biophys Acta, 2008, 1784 :150 ; Vivanco I & Sawyers CL, 2002, Nat Rev Cancer, 2 :489 ; Cully M et al., Nature Rev. Cancer, 2006, 6 :184).

La activación de los oncogenes de esta ruta de señalización se encuentra en numerosas enfermedades cancerígenas humanas.

- las mutaciones activadoras de PIK3CA están presentes en 15-30% de los cánceres de colon, de mama, de endometrio, de hígado, de ovarios y de próstata (TL Yuan y LC Cantley, Oncogene, 2008, 27:5497; Y. Samuels et al. Science, 2004, 304:554; KE. Bachman et al. Cancer Biol Ther, 2004, 3:772; DA Levine et al. Clin Canc Res. 2005, 11:2875; C. Hartmann et al. Acta Neuropathol. 2005, 109:639).
- las amplificaciones, mutaciones activadoras y sobreexpresiones de los RTKs tales como EGFR y HER2 en los cánceres de cerebro, de mama y de pulmón (NSCLC)
- la amplificación y sobreexpresión de AKT en los cánceres de cerebro, de pulmón (NSCLC), de mama, de riñón, de ovarios y de páncreas (Testa JR. y Bellacosa A., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:10983; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 9267; Bellacosa et al., Int. J. Cancer, 1995, 64:280; Cheng et al., Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93:3636; Yuan et al., Oncogene, 2000, 19:2324).

La deficiencia de genes supresores de tumores de esta vía de señalización se encuentra igualmente en numerosas enfermedades cancerosas humanas:

5 o la delección de PTEN en 50% de los cánceres de pulmón (NSCLC), de hígado, de riñón, de próstata, de mama, de cerebro, de páncreas, de endometrio y de colon (Maxwell GL et al. *Canc. Res.* 1998, 58 :2500 ; Zhou X-P et al. *Amer. J. Pathol.*, 2002, 161 :439 ; Endersby R & Baker SJ, *Oncogene*, 2008, 27 :5416 ; Li et al. *Science*, 1997, 275:1943; Steack PA et al., *Nat. Genet.*, 1997, 15 :356)

o las mutaciones de TSC1/2 en más del 50% de las esclerosis tuberosas

10 o las mutaciones o delecciones de LKB1 (o STK11) que predisponen a los cánceres del tracto gastro-intestinal y al cáncer de páncreas y que se encuentran particularmente en 10-38% de los adenocarcinomas de pulmón (Shah U. et al. *Cancer Res.* 2008, 68:3562)

o las modificaciones de PML, especialmente por translocación en los tumores humanos (Gurrieri C et al, *J. Natl Cancer Inst.* 2004, 96:269).

Además, esta vía de señalización es un factor importante de la resistencia a la quimioterapia, radioterapia y terapias dirigidas tales como los inhibidores de EGFR y HER2 por ejemplo (C. Sawyers et al. *Nat Rev* 2002).

15 Papel de AKT

AKT (proteína quinasa B ; PKB) es una serina-treonina quinasa que ocupa un lugar central en una de las principales vías de señalización celular, la vía PI3K/AKT. AKT está implicada principalmente en el crecimiento, proliferación y supervivencia de las células tumorales. La activación de AKT se hace en dos etapas (1) por fosforilación de la treonina 308 (P-T308) por PDK1 y (2) por fosforilación de la serina 473 (P-S473) por mTORC2 (o complejo mTOR-Rictor), resultante de una activación total. AKT a su vez regula un gran número de proteínas, entre ellas mTOR (mamalian target of Rapamycin), BAD, GSK3, p21, p27, FOXO o FKHL1 (Manning BD & Cantley LC, *Cell*, 2007 129 :1261). La activación de AKT promueve la internalización de los nutrientes, lo que desencadena un proceso de metabolización anabolizante que sostiene el crecimiento y la proliferación celular. En particular, AKT controla el inicio de la síntesis proteica a través de una cascada de interacciones que procede mediante TSC1/2 (complejo de esclerosis tuberosa), Rheb, y TOR para desembocar en dos dianas críticas de la vía de señalización, p70S6K y 4EBP. AKT induce igualmente una fosforilación inhibitoria del factor de transcripción Forkhead y la activación de GSK3β que conducen a la inhibición de la apoptosis y a la progresión del ciclo celular (Franke TF, *Oncogene*, 2008, 27 :6473). AKT es por tanto una diana para la terapia anti-cancerosa y la inhibición de la activación de AKT por inhibición de su fosforilación puede inducir la apoptosis de células malignas y, por ello, presentar un tratamiento para el cáncer.

Los receptores con actividad tirosina quinasa como IGF1R

35 Los niveles anormalmente elevados de la actividad de proteínquinasa están implicados en numerosas enfermedades que resultan de funciones celulares anormales. Esto puede provenir, bien directa o bien indirectamente, de una disfunción de los mecanismos de control de la actividad quinasa, asociada por ejemplo a una mutación, una sobre-expresión o una activación inapropiada de la enzima, o a una sobre o sub-producción de citoquinas o de los factores de crecimiento, igualmente implicados en la transducción de las señales anteriores o posteriores a las quinasas. En todos estos casos, una inhibición selectiva de la acción de las quinasas permite esperar un efecto beneficioso.

40 El receptor de tipo 1 del factor de crecimiento similar a la insulina I(IGF-I-R) es un receptor transmembranal con actividad tirosina cinasa que se une en primer lugar al IGF1 pero también al IGFII y a la insulina con una afinidad más débil. La unión del IGF1 a su receptor conlleva una oligomerización del receptor, la activación de la tirosina cinasa, la autofosforilación intermolecular y la fosforilación de sustratos celulares (principales sustratos: IRS1 y Shc). El receptor activado por su ligando induce una actividad mitogénica en las células normales. Sin embargo, IGF-I-R tiene un papel importante en el crecimiento denominado anormal.

Varios informes clínicos subrayan la importante función de la vía IGF-I en el desarrollo de los cánceres humanos :

45 IGF-I-R se encuentra a menudo sobreexpresado en numerosos tipos de tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma, próstata, mieloma múltiple) y su presencia se asocia a menudo a un fenotipo más agresivo.

Concentraciones elevadas de IGF1 circulando se correlacionan de forma importante con un riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mama.

50 Además, se ha documentado extensamente que es necesario el IGF-I-R para el establecimiento y mantenimiento del fenotipo transformado tanto *in vitro* como *in vivo* [Baserga R., *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, páginas 1-6]. La actividad quinasa de IGF-I-R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, el antígeno T grande del virus SV40, Ras activado, Raf y v-Src. La expresión de IGF-I-R en los fibroblastos normales induce un fenotipo neoplásico, que puede conllevar a continuación la formación de un tumor *in vivo*. La expresión de IGF-I-R desempeña una función importante en el crecimiento independiente del sustrato. El IGF-I-R ha sido

mostrado igualmente como un protector en la apoptosis inducida por quimioterapia, radioterapia y la apoptosis inducida por citoquinas. Además, la inhibición del IGF-I-R endógena por un dominante negativo, la formación de una triple hélice o la expresión de un antisentido provoca una supresión de la actividad transformadora in vitro y la disminución del crecimiento de tumores en los modelos animales.

5 PDK1

La 3'-fosfoinositida-dependiente proteinquinasa-1 (PDK1) es uno de los componentes esenciales de la vía de señalización PI3K-AKT. Es una serina-treonina (Ser/Thr) quinasa cuyo papel es fosforilar y activar otras Ser/Thr quinazas de la familia de las AGC implicadas en el control del crecimiento, la proliferación, la supervivencia celular y en la regulación del metabolismo. Estas quinazas incluyen la proteína quinasa B (PKB o AKT), SGK (o quinasa regulada por suero y glucocorticoides), RSK (o quinasa ribosomal S6 p90), p70S6K (o quinasa ribosomal S6 p70) así como diversas isoformas de la proteína quinasa C (PKC) (Vanhaesebroeck B. & Alessi DR., *Biochem J*, 2000, 346:561). Uno de los papeles clave de PDK1 es por tanto la activación de AKT : en presencia de PIP3, el segundo mensajero generado por PI3K, PDK-1 se recluta en la membrana plásmica por vía de su dominio PH (de sus siglas en inglés plekstrin homology, homología plekstrin) y fosforil AKT sobre la treonina 308 situada en el bucle de activación, una modificación esencial de la activación de AKT. PDK1 se expresa de forma ubicua y es una quinasa constitutivamente activa. PDK1 es un elemento clave en la vía de señalización PI3K/AKT para la regulación de procesos clave en la tumorigenesis como la proliferación y la supervivencia celular. Como esta vía está activada en más de 50% de los cánceres humanos, PDK1 representa una diana para la terapia anticancerosa. La inhibición de PDK1 debería resultar en una inhibición eficaz de la proliferación y de la supervivencia de las células cancerosas y, por lo tanto, aportar un beneficio terapéutico para los cánceres humanos (Bayascas JR, *Cell cycle*, 2008, 7 :2978 ; Peifer C. & Alessi DR, *ChemMedChem*, 2008, 3 :1810).

Las fosfoinosítidos-3 quinazas (PI3K)

La lipido-quinasa PI3K es una diana importante en esta vía de señalización para la oncología. Las PI3Ks de la clase I están repartidas en clase Ia (PI3K α , β , δ) activada por los receptores con actividad de tirosinquinasa (RTKs), los receptores acoplados a las proteínas G (GPCRs), las GTPasas de la familia Rho, p21-Ras, y en clase Ib (PI3K γ) activada por las GPCRs y por p21-Ras. Las PI3Ks de la clase Ia son heterodímeros que consisten en una subunidad catalítica p110 α , β o δ y una subunidad reguladora p85 o p55. La clase Ib (p110 γ) es monomérica. Los PI3Ks de la clase I son lipidos/proteínas quinazas que son activadas por las RTKs, las GPCRs o Ras después de la reclutación a la membrana. Estas PI3Ks de la clase I fosforilan el fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP2) en la posición 3 del inositol para dar el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), segundo mensajero clave de esta vía de señalización. A su vez, PIP3 recluta AKT y PDK1 a la membrana donde se fijan por su dominio homólogo a la pleckstrine (dominio PH), conduciendo a la activación de AKT por fosforilación de PDK1 sobre la treonina 308. AKT fosforila numerosos sustratos, jugando así un papel clave en numerosos procesos que desembocan en la transformación celular como la proliferación, el crecimiento y la supervivencia celular, así como la angiogenesis.

Las PI3K de clase I están implicadas en los cánceres humanos : las mutaciones somáticas del gen PIK3CA que codifica para PI3K se encuentran en 15-35% de los tumores humanos con especialmente dos mutaciones oncogénicas principales H1047R (en el dominio quinasa) y E545K/E542K (en el dominio helicoidal) (Y. Samuels et al. *Science*, 2004, 304:554; TL Yuan y LC Cantley, *Oncogene*, 2008, 27:5497). Los inhibidores de PI3K llegan a ser eficaces para el tratamiento de numerosos cánceres humanos que presentan alteraciones genéticas que desembocan en la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR (Vogt P. et al., *Virology*, 2006, 344 :131 ; Zhao L & Vogt PK, *Oncogene*, 2008, 27 :5486).

mTOR

mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos) es una serina-treonina quinasa emparentada con las lípido quinazas de la familia PI3K. mTOR ha estado implicada en diversos procesos biológicos que incluyen el crecimiento, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular. mTOR es una quinasa multifuncional que integra a la vez las señales que proceden de los factores de crecimiento y las que proceden de los nutrientes para regular la traducción de las proteínas, la captura de los nutrientes, la autofagia y la función mitocondrial. mTOR existe en forma de dos complejos diferentes llamados mTORC1 y mTORC2. mTORC1 contiene la subunidad raptor y mTORC2, la subunidad rictor. Estos dos complejos están regulados de forma diferente : mTORC1 fosforila la quinasa S6 (S6K) y 4EBP1, estimulando así la traducción y la biogenesis de los ribosomas para facilitar el crecimiento de las células y la progresión en el ciclo celular. S6K actúa también en una ruta de retro-control para atenuar la activación de AKT. mTORC1 es sensible a la rapamicina mientras que mTORC2 es generalmente insensible a la rapamicina. mTORC2 modularía la señalización de los factores de crecimiento fosforilando AKT sobre el residuo serina 473. mTOR ha estado implicada en diversas patologías que incluyen particularmente cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurológicos. mTOR modula numerosos procesos biológicos que incluyen la traducción, la autofagia y la biogenesis de los ribosomas integrando las señales intra y extra-celulares como las señales transportadas por los factores de crecimiento, los nutrientes, los niveles de energía y el estrés celular (Guertin D.A. y Sabatini D., *Cancer Cell*, 2007, 12 :9 ; Menon S. y Manning B.D., *Oncogene*, 2009, 27 :S43).

Papel de la autofagia

La autofagia es un mecanismo de degradación intracelular (orgánulos, proteínas de larga vida...) dependiente de los lisosomas. El proceso autofágico implica la formación de vesículas particulares denominadas autofagosomas. La lípido quinasa PI3K de clase III (Vps34) está implicada en la formación de los autofagosomas. Esta PI3K de la clase III fosforila el fosfatidilinositol (PI) sobre la posición 3 del inositol para dar el fosfatidilinositol 3 trifosfato (PI3P). El PI3P es un mensajero secundario clave en la formación de los autofagosomas mediante el reclutamiento de proteínas tales como WIPI, DFCP1 y Alf. La autofagia es un mecanismo de supervivencia celular que permite a la célula sobrevivir en situación de estrés, como por ejemplo frente a un estrés metabólico. En el caso del cáncer, la autofagia está implicada en la resistencia de las células tumorales frente a los estrés medioambientales, tales como : la hipoxia, los estrés oxidativos, la carencia de nutrientes, pero también frente a los estrés terapéuticos : tratamientos con agentes anticancerígenos, radiaciones ionizantes.

Aplicación en quimioterapia antipalúdica

El paludismo es una de las primeras causas infecciosas de mortalidad en el mundo y afecta cada año de 100 a 200 millones de personas. El fuerte recrudescimiento de la enfermedad observado desde hace algunos años es debido a varios factores, entre ellos:

- los vectores, a saber los anofeles, que se vuelven resistentes a los insecticidas clásicos y baratos,
- el aumento de la población en las zonas de riesgo, y principalmente,
- la resistencia de numerosas cepas de *Plasmodium falciparum*, parásito responsable de las formas mortales de la enfermedad, a los medicamentos utilizados clásicamente, tales como la cloroquina y la mefloquina.

La propagación de la resistencia entre las cepas de *Plasmodium*, en particular *P. falciparum*, frente a la mayoría de los medicamentos anti-paludismo demuestra la urgente necesidad de desarrollar nuevos compuestos que posean un nuevo modo de acción y que permita también así una disminución del riesgo de resistencia aumentada. Las quinomas humanas son dianas validadas en el tratamiento de numerosas patologías y se ha propuesto el quinoma de *P. falciparum* como una reserva de nuevas dianas para el desarrollo de nuevos medicamentos, aún no explorados en el tratamiento del paludismo.

El quinoma de *Plasmodium falciparum* está compuesto de 64 quinomas, de las cuales algunas son ortólogas de quinomas humanas. Se han ensayado inhibidores de las rutas de señalización por su capacidad de inhibir in vitro e in vivo el crecimiento de *P. falciparum* y otras especies patógenas origen del paludismo.

Las moléculas de la invención inhiben el crecimiento de *P. falciparum* (altamente resistente a la cloroquina cepa Fcm29-Cameroun) a 1 uM y 0,1 uM en un ensayo in vitro utilizando eritrocitos humanos infectados, como se indica en la tabla 2.

Quinomas similares están presentes en todas las especies de *Plasmodium*, tales como *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*. Los compuestos de la invención pueden por tanto ser útiles en el tratamiento del paludismo inducido por todos los parásitos mencionados anteriormente. Además, las quinomas se encuentran en otros parásitos, tales como *Trypanosoma* (por ejemplo *T. brucei*, *T. cruzi*) y *Leishmania* (por ejemplo *L. major*, *L. donovani*). Los compuestos de la invención pueden utilizarse por lo tanto en el tratamiento de la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las diferentes formas de leishmaniosis y otras infecciones parasitarias.

Los derivados morfolinopirimidinonas inhibidores de quinomas son conocidos por el experto en la materia.

La solicitud WO2008/148074 describe productos que poseen una actividad inhibidora de mTOR. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

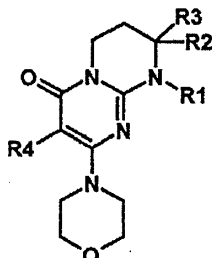
La solicitud WO2008/064244 describe la aplicación de los productos TGX-221 y TGX-155 inhibidores de PI3Kβ útiles en el tratamiento del cáncer y principalmente en el cáncer de mama. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas descritos anteriormente en las solicitudes WO2004/016607 y WO2001/053266 que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

Las solicitudes WO2006/109081, WO2006/109084 y WO2006/126010 describen productos inhibidores de ADN-PK útiles para el tratamiento de los cánceres deficientes en ATM. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

La solicitud WO2003/024949 describe productos inhibidores de DNA-PK útiles para el tratamiento de cánceres ATM deficientes. Estos productos son pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas que se diferencian de los productos de la presente invención por su carácter enteramente aromático y sus sustituciones.

Se conocen igualmente de las solicitudes WO 03/027116, WO02/18386 y WO03/072579, derivados de pirimidona que regulan la actividad de GSK3 β o GSK3 β y cdk5/p25, en el caso de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Estos productos son pirimidin-4-onas y pirimidin-5(1H)onas que difieren de los productos de la presente invención por la naturaleza de su cadena carbonada y por sus sustituciones.

5 La presente invención tiene por objeto los productos de la fórmula (I):



en la que:

R1 representa un radical -L-arilo o -L-heteroarilo, tal que L representa :

o bien simple enlace,

10 bien un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo,

o bien un grupo CO o -CO-Alk-;

bien un grupo L'-X donde L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre ;

15 estando los radicales arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -NRxCO2Rz, -CORy, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo ;

20 estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo y heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y NRvRw ;

pudiendo contener además los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo un radical oxo ;

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

R3 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno ;

25 R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno ;

siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw y heterocicloalquilo ; o bien Rx y Ry forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

30 siendo NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi y heterocicloalquilo; o bien Rv y Rw forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHalk y N(alk)2 ;

40 Rz representa los valores de Ry a excepción de hidrógeno ;

Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO2Rz se eligen entre los significados indicados más arriba para Rx, Ry y Rz ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5 La presente invención tiene así como objeto los productos de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente en la que:

R1 representa un radical -L-arilo o -L-heteroarilo, tal que L representa :

o bien simple enlace,

bien un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo,

10 o bien grupo CO

bien un grupo L'-X donde L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre ;

15 estando los radicales arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -NRxCO2Rz, -CORy, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo ;

estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo y heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y NRvRw ;

20 pudiendo contener además los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo un radical oxo ;

R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;

R3 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno ;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno ;

25 siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw y heterocicloalquilo ; o bien Rx y Ry forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

30 siendo NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi y heterocicloalquilo; o bien Rv y Rw forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;

35 los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHalk y N(alk)2 ;

Rz representa los valores de Ry a excepción de hidrógeno ;

40 Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO2Rz se eligen entre los significados indicados más arriba para Rx, Ry y Rz ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) :

45 • el término radical alquilo (o Alk) designa los radicales, lineales y, llegado el caso, ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados : se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término radical alcoxi designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;
- 5 • el término radical alquiltio designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio lineal, secundario o terciario, pentiltio o hexiltio, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alquiltio que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;
- 10 • el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferentemente el átomo de cloro, bromo o flúor.
- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo ;
- en el radical -O-cicloalquilo, cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- 15 • el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones, interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre: se pueden citar, por ejemplo, los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, oxodihidropiridacinilo, o también oxetanilo estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ; se pueden citar principalmente los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo o también pirrolidinilo,
- 20 • los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que pueden contener opcionalmente un eslabón -C(O), conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S, estando N, llegado el caso, sustituido opcionalmente;
- 25 • el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antraceno, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón -C(O) es, por ejemplo, el radical tetralona ;
- 30 • el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen de 5 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3--furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiazotiazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente, entre ellos más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridacinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como, por ejemplo, los radicales benzotienilo tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamantilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxfenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolpirazolilo, oxotetrahidropirrolpirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente;
- 35 • Como ejemplos de radicales heteroarilos o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.
- 40 • El o los radicales carboxi de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos diversos conocidos por el experto en la técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo:
- 45 • entre los compuestos de salificación, las bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o las bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina,
- 55

- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcoxicarbonilo, tales como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estar estos radicales alquilo sustituidos con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituidos, cuyo sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces, o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que:

R1 representa un radical -L-fenilo o -L-heteroarilo, tal que L representa :

o bien simple enlace,

bien un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo,

o bien un grupo CO o -CO-Alk- ;

bien un grupo L'-X donde L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre ;

estando los radicales fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales -NRxRy, alcoxi y alquilo ;

estando estos últimos radicales alcoxi y alquilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno ;

R2 representa un radical alquilo ;

R3 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno ;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor ;

NRxRy es tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; bien Rx y Ry forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical morfolino;

siendo todos los radicales alquilo (alk) o alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Especialmente, cuando NRxRy o NRvRw forma un ciclo como se ha definido anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolinilo, homomorfolinilo, piperacinilo u homopiperacinilo, estando estos radicales ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica a continuación :

El ciclo NRxRy o NRvRw puede elegirse más particularmente entre los radicales pirrolidinilo, morfolinilo sustituido opcionalmente con uno o dos radicales alquilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en el segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo, fenilo o CH2-fenilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

La presente invención tiene muy particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes :

- - (8S)-9-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 5 • 9-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2-feniletíl)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-bencil-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 10 • (8S)-9-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- - (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-[(1R)-1-feniletíl]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 15 • (8S)-9-[1-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 20 • (8S)-9-[(1R)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-fenil-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 25 • (8S)-9-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilcarbonil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(piridin-3-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 30 • (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(piridin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(2-clorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- - (8S)-9-(3-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 35 • - (8S)-9-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-metoxibencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- - (8S)-9-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-9-[(2-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3,5-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 5 • - (8S)-9-(2,4-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2,3,4-trifluorobencil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 10 • - (8S)-9-[(5-cloro-benzotiofen-3-il)metil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 15 • (8S)-9-(3-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-9-[4-trifluorometil]fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 20 • (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 25 • (8S)-9-bencil-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3,5-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(2,6-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 30 • (8S)-9-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilacetil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 35 • 9-((R)-2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-hidroxi-etil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(S)-2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 2-Dimetilamino-N-{3-[(S)-1-hidroxi-2-((S)-8-morfolin-4-il-6-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-il)-etil]-fenil}-acetamida
- 40 • 9-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(S)-2-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- 9-[(S)-2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
 - 9-[(S)-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 5
- 9-(2-Hidroxi-3-fenil-propil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
 - 9-[2-(4-Hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10 La presente invención tiene también por objeto todo procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente.

Los productos según la invención se pueden preparar a partir de métodos convencionales de química orgánica.

Preparación de compuestos de fórmula (I)

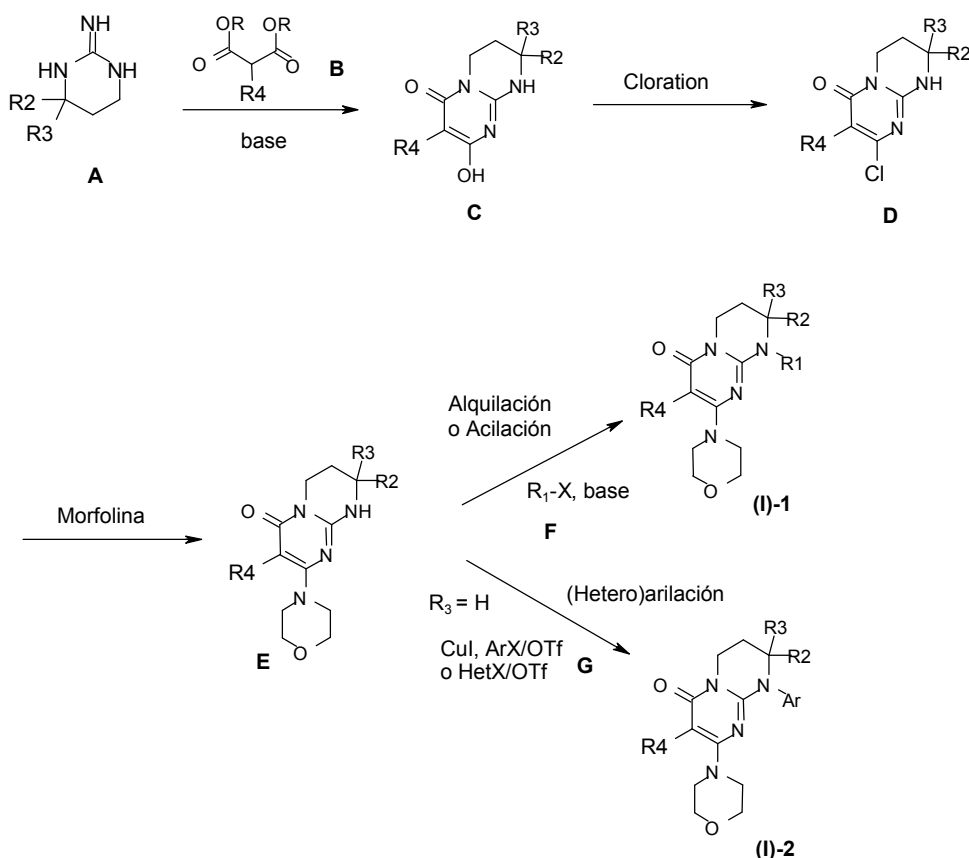
15 Los esquemas generales 1 y 2 siguientes son ilustrativos de los métodos utilizados para la preparación de los productos de fórmula (I). A este respecto, los métodos no pretenden limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Así, los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención se pueden preparar especialmente según los procedimientos descritos en los esquemas 1 y 2.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 1 tal como se define a continuación.

20 La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema general 2 tal como se define a continuación.

Esquema General 1:



En el Esquema General 1:

Las guanidinas A son o bien comerciales o bien se preparan según los procedimientos descritos en Lochead, A.W. et coll. (EP1460076 2002), Lochead, A.W. et al. (EP1340761 2003), Lochead, A.W. et al. (EP1454909 2004) y Lochead, A.W. et coll. (WO2005058908 2005).

5 Los compuestos C se pueden obtener por condensación de una guanidina A con un malonato de dialquilo (de preferencia de dietilo) B, en presencia de una base tal como metilato de sodio, a una temperatura comprendida entre 60°C y 100°C, según las condiciones descritas por ejemplo por Badawey E.-S.A.M. et coll. (Eur J Med Chem, 1998, 33(5), 349-361).

10 Los compuestos D se pueden obtener a partir de un compuesto C por tratamiento con un agente de cloración tal como el oxocloruro de fósforo, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C, o en presencia de un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente como, por ejemplo, en las condiciones descritas por Yamashita, A. et coll. (Syn. Commun. (2004), 34(5), 795-803).

15 Los compuestos E se pueden obtener a partir de un compuesto D por reacción con morfolina, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C, o en presencia de un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, tal como se describe por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

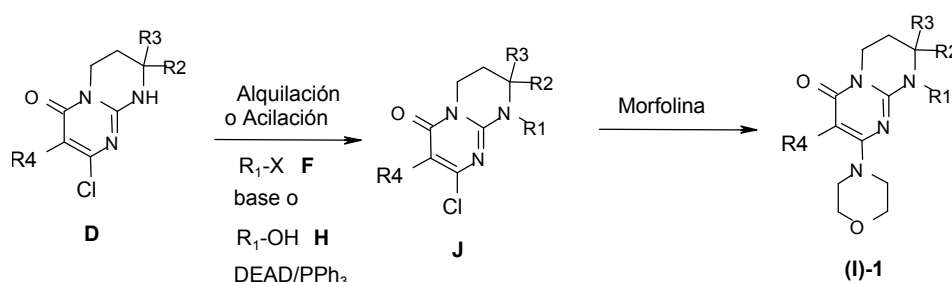
20 Los compuestos (I)-1 se pueden obtener por una reacción de alquilación o de acilación, por adición de un compuesto F (R1-X con R1 = L-arilo o heteroarilo tal como se ha definido anteriormente y X = Cl, Br, I u OTf en el caso de una alquilación y X = Cl en el caso de una acilación) sobre una mezcla de un compuesto E y una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio en exceso, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, tal como se describe, por ejemplo por Ting P.C. et coll. (J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2697-2706) en el caso de la reacción de alquilación.

25 Siguiendo el procedimiento descrito por E. P. Seest et al. en Tet. Assymetry 17 (2006) 2154-2182, los compuestos F correspondientes a 1-aril-2-cloroetanolos o 1-heteroaril-2-cloroetanolos quirales se han sintetizado a partir de los derivados cloroacetona correspondientes que son ellos mismos procedentes de la cloración en las condiciones estándar de los derivados acetilados disponibles comercialmente.

30 Los compuestos (I)-2 se pueden obtener por reacción de un compuesto E con un halogenuro (X = Cl, Br o I) o triflato de arilo o de heteroarilo G, en presencia de un agente de acoplamiento tal como yoduro de cobre, en presencia o no de un ligando del cobre tal como (+/-)-trans-1,2-diaminociclohexano o 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina, en presencia de una base tal como fosfato de potasio, en un disolvente tal como N-metilpirrolidona o N,N-dimetilformamida, bajo irradiación de micro-ondas, a una temperatura comprendida entre 100°C y 200°C, tal como se describe, por ejemplo, por Lianbo Z. et coll. (J. Org. Chem. (2009), 74(5), 2200-2202).

Alternativamente, los compuestos (I)-1 se pueden obtener según el esquema general 2.

35 Esquema General 2:



40 Los compuestos (I)-1 se pueden obtener a partir de un compuesto J por reacción con morfolina, en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 20°C y 120°C, o en presencia de un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente, tal como se describe por ejemplo por Aliabiev S.B. (Lett. Org. Chem. (2007), 4(4), 273-280).

45 Los compuestos J se pueden obtener por una reacción de alquilación o de acilación, por adición de un compuesto F (R1-X con R1 = L-arilo o heteroarilo tal como se ha definido anteriormente y X = Cl, Br, I u OTf en el caso de una alquilación y X = Cl en el caso de una acilación) sobre una mezcla de un compuesto E y una base tal como hidruro de sodio o carbonato de cesio en exceso, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, tal como se describe, por ejemplo por Ting P.C. et coll. (J. Med. Chem. (1990), 33(10), 2697-2706) en el caso de la reacción de alquilación.

Alternativamente, los compuestos J se pueden obtener por reacción de Mitsunobu entre un compuesto D y un alcohol H, en presencia de azo-dicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina (eventualmente soportada sobre resina), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 65°C, tal como se describe por ejemplo por Mitsunobu O. et coll. (Synthesis (1981), 1-28).

- 5 En el caso en que R2 sea diferente de R3 y si la síntesis no es estereoselectiva, los enantiómeros o los eventuales diastereoisómeros de los intermediarios de síntesis o de los compuestos (H) se pueden separar por cromatografía sobre soporte quiral.

Los ejemplos siguientes de productos de fórmula (I) ilustran la invención.

- 10 Entre los productos de partida de fórmula A o B algunos son conocidos y se pueden obtener o bien comercialmente o bien según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de productos comerciales.

El experto en la materia entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias.

- 15 Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas:

- los grupos hidroxilo pueden protegerse, por ejemplo, con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropiraniolo, bencilo o acetilo,
- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

- 20 Las funciones ácido se pueden proteger, por ejemplo, en forma de ésteres formados por los ésteres fácilmente escindibles, tales como los ésteres bencilícos o terc-butílicos o ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encontrará una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la materia y, por ejemplo, en la patente BF 2 499 995.

- 25 Se puede indicar que, si se desea y si fuera necesario, los productos intermedios o a los productos de fórmula (I) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, se puede someter a una o varias reacciones de transformaciones conocidas por el experto en la materia para obtener otras sustancias intermedias u otros productos de fórmula (I), tales como, por ejemplo :

a) una reacción de esterificación de la función ácido,

b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,

- 30 c) una reacción de reducción de la función carboxi libre o esterificación a función alcohol,

d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,

e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,

f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

- 35 g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas a productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Las reacciones a) a g) se pueden realizar en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.

- 40 a) Los productos descritos anteriormente pueden ser objeto, si se desea, sobre las eventuales funciones carboxi, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos usuales conocidos por el experto en la materia.

- 45 b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente se pueden realizar, si se desea, en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

La reacción de saponificación se puede realizar según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia, tales como por ejemplo en un disolvente, tal como metanol o etanol, dioxano o dimetoxietano, en presencia de sosa o potasa.

5 c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, a función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica: las eventuales funciones carboxi esterificado se pueden reducir, si se desea, a función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la materia y especialmente con hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

10 Las funciones carboxi libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

15 d) Las funciones alcoxi opcionales tales como especialmente metoxi de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, con tribromuro de boro en un disolvente tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloreuro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con ácido trifluoroacético a reflujo.

e) La eliminación de grupos protectores tales como, por ejemplo, los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la materia, especialmente por una hidrólisis ácida realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluensulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

20 El grupo ftalimido se puede eliminar con hidrazina.

f) Los productos descritos anteriormente, si se desea, pueden ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica: dicha reacción de salificación se puede realizar por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo etanol o metanol.

25 g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente así como sus sales de adición con los ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibitoras de quininas tal como se ha indicado anteriormente.

30 Los productos de la presente invención son principalmente útiles para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden así igualmente aumentar los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

35 Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto, a título de medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene muy particularmente por objeto, a título de medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes :

- 40
- (8S)-9-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
 - 9-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
 - (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2-feniletíl)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
 - (8S)-9-bencil-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 45
- (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
 - (8S)-9-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-[(1R)-1-feniletil]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 5 • (8S)-9-[1-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 10 • (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-fenil-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 15 • (8S)-9-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilcarbonil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(piridin-3-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(piridin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 20 • (8S)-9-(4-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(2-clorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 25 • (8S)-9-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-metoxibencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 30 • (8S)-9-[(2-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3,5-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(2,4-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 35 • (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2,3,4-trifluorobencil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(5-cloro-benzotiofen-3-il)metil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 40 • (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-metilfenil-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 5 • (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-9-[4-trifluorometil]fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 10 • (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-bencil-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3,5-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 15 • (8S)-9-[(2,6-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilacetil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 20 • (8S)-9-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(R)-2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(S)-2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 25 • 2-Dimetilamino-N-{3-[(S)-1-hidroxi-2-((S)-8-morfolin-4-il-6-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-il)-etil]-fenil}-acetamida
- 9-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 30 • 9-[(S)-2-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(S)-2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 35 • 9-[(S)-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-(2-Hidroxi-3-fenil-propil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[2-(4-Hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

- 40 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que a título de principio activo contienen al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

5 Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden, llegado el caso, comprender los principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como principalmente los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

10 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparados inyectables, pomadas, cremas o geles; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

15 La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g por día en adultos, o preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína o de un lípido quinasa.

20 Dicho medicamento puede estar destinado principalmente al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se define anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de diferentes enfermedades como las enfermedades cardiovasculares que incluyen particularmente la trombosis.

25 La presente invención tiene principalmente como objetivo la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación no controlada.

30 La presente invención tiene así muy particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos

35 Los productos de la presente invención citados pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovarios, de colon, de la próstata, de endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres óseos y de páncreas, en los hamartomas. Están incluidas particularmente las enfermedades que presentan anomalías genéticas que dan lugar a la activación de la ruta PI3K/AKT/mTOR y/o a la activación de la ruta MAP Quinasa.

40 La presente invención también tiene por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tal como la definida anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres.

45 La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de cánceres resistentes a agentes citotóxicos.

50 Los presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, del endometrio, de pulmón (NSCLC y SCLC), los glioblastomas, los cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en el melanoma, en los tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en los sarcomas, en los cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas, en los hamartomas.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para la quimioterapia de cánceres.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para su utilización para la quimioterapia de cánceres, solos o en asociación.

5 Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud pueden administrarse principalmente solos o en asociación con la quimioterapia o radioterapia o también en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser los agentes antitumorales utilizados habitualmente.

10 Se puede particularmente obtener un beneficio terapéutico administrando los productos de la presente solicitud en combinaciones con terapias dianas variadas. Estas terapias dirigidas son principalmente las siguientes: i) las terapias que inhiben la ruta de señalización MAP Quinasa como las terapias que inhiben RAS, RAF, MEK o ERK; ii) las terapias dianas que inhiben las quinasas o pseudo-quinasas de la ruta PI3K/AKT/mTOR como EGFR, HER2, HER3, ALK, MET, PI3K, PDK1, AKT, mTOR y S6K.

15 La presente invención tiene especialmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se define anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y al tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la glucogenosis de tipo II o enfermedad de Pompe. Tales medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades lisosomales pueden utilizarse solos o en asociación por ejemplo con otros agentes terapéuticos.

20 La presente invención tiene también por objeto los productos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente para la prevención o el tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la glucogenosis de tipo II o la enfermedad de Pompe.

La presente invención tiene así por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se define anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y al tratamiento de enfermedades lisosomales tales como la glucogenosis de tipo II o enfermedad de Pompe.

25 La presente invención tiene así por objeto la utilización tal como se ha definido anteriormente en la que dichos productos de fórmula (I) están solos o en asociación.

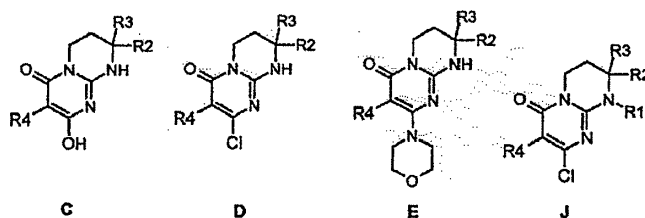
La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se define anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis. Tales medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades parasitarias pueden utilizarse solos o en asociación por ejemplo con otros agentes terapéuticos.

30

La presente invención tiene también por objeto los productos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis.

35 La presente invención tiene así por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis.

La presente invención tiene también por objeto, como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas C, D, E y J tales como se han definido anteriormente y se recuerdan a continuación:



40

en las que R1, R2, R3 y R4 tienen las definiciones indicadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

Los ejemplos siguientes que son productos de fórmula (I) ilustran la invención.

Parte experimental

ES 2 487 623 T3

La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa informático ACDLABS versión 10.0.

El horno de microondas utilizado es un aparato Biotage, Initiator™ 2.0, 400W máx, 2450 MHz.

- 5 Los espectros de RMN de ¹H a 1 MHz y ¹H a 500 MHz se han efectuado en un espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-500 con los desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente sulfóxido de dimetilo-d₆ (DMSO-d₆) referenciado a 2,5 ppm a la temperatura de 303 K.

Los espectros de masa (SM) se han obtenido bien por el método A, bien por el método B, bien por el método E :

Método A :

- 10 Aparato WATERS UPLC-SQD; Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-) Condiciones cromatográficas: Columna: ACQUITY BEH C18 1,7 μ m - 2,1 x 50 mm; Disolventes: A: H₂O (ácido fórmico al 0,1 %) B : CH₃CN (ácido fórmico al 0,1 %) Temperatura de la columna: 50°C; Caudal: 1 ml/min; Gradiente (2 min): de 5% a 50% de B en 0,8 min; 1,2 min: 100% de B; 1,85 min: 100% de B; 1,95: 5% de B; Tiempo de retención = Tr (min).

Método B :

- 15 Aparato WATERS ZQ; Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-) Condiciones cromatográficas: Columna: XBridge C18 2,5 μ m - 3 x 50 mm; Disolventes: A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%) B : CH₃CN (ácido fórmico al 0,1 %) Temperatura de la columna: 70°C ; Caudal: 0,9 ml/min; Gradiente (7 min): de 5% a 100% de B en 5,3 min; 5,5 min: 100% de B; 6,3 min : 5% de B; Tiempo de retención = Tr (min).

Método E :

- 20 Aparato WATERS UPLC-SQD; Ionización: electropulverización en modo positivo y/o negativo (ES+/-) Condiciones cromatográficas: Columna: Ascentis express C18 2,7 μ m - 2,1 x 50 mm ; Disolventes: A: H₂O (0,02 % ácido trifluoroacético) B : CH₃CN (0,014 % ácido trifluoroacético) ; Temperatura de la columna: 55°C; Caudal: 1 ml/min; Gradiente: T0min 2%B, T1min 98%B, T1,3min 98%B, T1,33min 2%B, T1,5 min otra inyección; Tiempo de retención = Tr (min).

- 25 Los poderes rotatorios (PR) se han medido en un polarímetro modelo 341 de Perkin Elmer. Longitud de onda : raya α del sodio (589 nanómetros).

Purificaciones por HPLC / MS preparativa :

■ Método C

Columna de fase inversa C18 SunFire (Waters) 30 x 100, 5 μ . Gradiente de acetonitrilo (+ 0,07 % TFA) en agua (+ 0,07 % TFA)

T0:	20 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)
T1 :	20 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)
T11.5:	95 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)
T15 :	95 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)
T15.5:	20 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)

- 30 Caudal: 30 ml/min.

Masa: 130_800 UMA=; ESP+, ESP

■ Método D

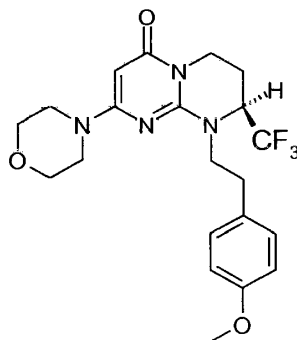
Columna de fase inversa C18 SunFire (Waters) 30 x 100, 5µ. Gradiente de acetonitrilo (+ 0,07 % TFA) en agua (+ 0,07 % TFA)

T0:	40 % de acetonitrilo (+ 0.07 % TFA)
T1 :	40 % de acetonitrilo (+ 0.07 % TFA)
T11 :	95 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)
T14.5 :	95 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)
T15 :	10 % acetonitrilo (+ 0,07 % TFA)

Caudal: 30 ml/min.

5 Masa: 130_800 UMA=; ESP+, ESP

Ejemplo 1: (S)-9-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Etapa f: (S)-9-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

10 A una disolución de 150 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 5 mL de dimetilformamida anhidra se añaden, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, 0,5 g de carbonato de cesio, 0,23 g de bromuro de 4-metoxifenetilo y 5 mg de cloruro de benciltrietilamonio (BTEAC). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 18 horas.

15 Después de enfriar, se añade a la mezcla 10 ml de agua fría y 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice (gradiente de 0% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), para dar 160 mg de (S)-9-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

20 Espectro RMN 1H: 1,82 a 2,05 (m, 1 H); 2,25 a 2,39 (m, 1 H); 2,73 a 2,83 (m, 1 H); 2,88 a 2,99 (m, 1 H); 3,10 a 3,21 (m, 1 H); 3,34 a 3,41 (m, 1 H); 3,43 a 3,46 (m, 4 H); 3,65 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 4,03 a 4,23 (m, 2 H); 4,47 a 4,60 (m, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

Espectrometría de Masas : Método A

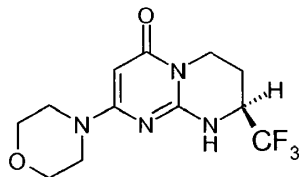
Tiempo de retención Tr (min) = 0,93

[M+H]⁺: m/z 439

Poder rotatorio: PR= +91; C=2,426 mg/0,5 ml de MeOH.

25

Etapa e : (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 5 Una mezcla de 1 g de (S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 15 mL de morfolina se calienta a 80°C. Al cabo de una hora y media de calentamiento y después del control por LC/MS, la reacción ha finalizado. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Sobre el residuo obtenido, se añaden 10 ml de agua fría y 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica resultante se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra a presión reducida para dar 1,2 g de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : Método A

- 10 Tiempo de retención Tr (min) = 0,49;

[M+H]⁺: m/z 305; [M-H]⁻: m/z 303

Poder rotatorio: PR= +14.2+/-0.6; C=2,25 mg/0,5 ml de MeOH.

Etapa d : (S)- 2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 15 La separación de los dos enantiómeros de (R,S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (17 g) se realiza por cromatografía quiral : fase estacionaria: Chiralpak AD; fase móvil: EtOH (20%) / Heptano (80%).

El enantiómero levógiro se concentra para dar 8,52 g de (R)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo blanco.

- 20 El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 8,21 g de (S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

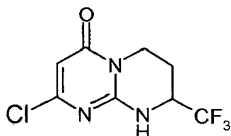
Espectrometría de Masas : Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,51;

[M+H]⁺: m/z 254; [M-H]⁻: m/z 252

- 25 Poder rotatorio: PR= +21,3+/-0,5; MeOH.

Etapa c : (R,S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



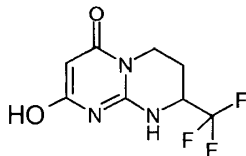
- 30 A una suspensión de 34 g de (R,S)-2-hidroxi-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 500 mL de 1,2-dicloroetano se añaden, a la temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, 60 mL de oxocloruro de fósforo. La mezcla obtenida se calienta entonces a 65°C. Después de tres horas de agitación a 65°C, la reacción ha finalizado según el control por LC/MS. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 100 mL de agua fría y 400 mL de acetato de etilo. A la mezcla obtenida se añade sosa al 32% hasta pH = 6. La fase orgánica resultante se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y concentra bajo presión reducida para proporcionar un residuo naranja. Este residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice: CH₂Cl₂ / MeOH: 97/03) para dar 20 g de (R,S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,51;

[M+H]⁺: m/z 254; [M-H]⁻: m/z 252

Etapas b : (R,S)-2-hidroxi-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5

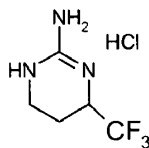
A una mezcla de 50 mL de malonato de dietilo se añaden 10 g de clorhidrato de 6-trifluorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina y 10 g de metilato de sodio. La mezcla obtenida se lleva a 100°C durante 75 minutos. La mezcla heterogénea se espesa y se vuelve amarilla con un ligero desprendimiento gaseoso. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se tritura con éter etílico. El sólido formado se filtra sobre una frita y después se recoge en 20 mL de agua fría. A la suspensión espesa obtenida se añade ácido clorhídrico 12 N hasta pH=5-6. La suspensión obtenida se filtra sobre vidrio fritado y la sustancia insoluble se aclara con éter etílico para dar 11,5 g de (R,S)-2-hidroxi-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de Masas : Método A

15 Tiempo de retención Tr (min) = 0,26;

[M+H]⁺: m/z 236; [M-H]⁻: m/z 234

Etapas a: clorhidrato de (R,S)-6-trifluorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina



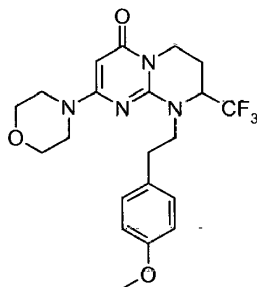
En un autoclave se hidrogenan, bajo 3 bar, a 22 °C, durante 24 horas, una mezcla de 1,1 g de Pd/C al 10%, 22 g de 2-amino-4-(trifluorometil)pirimidina disuelta en 200 ml de agua, 50 mL de metanol y 50 ml de HCl 12N. La mezcla resultante se filtra entonces y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se seca en estufa, en presencia de P2O5, para dar 27 g de clorhidrato de (R,S)-6-trifluorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamina, en forma de un sólido gris cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de Masas : Método A

25 Tiempo de retención Tr (min) = 0,17;

[M+H]⁺: m/z 168

Ejemplo 2: - (R,S)-9-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



30 Etapas b : - (R,S)-9-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una disolución de 120 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 5 mL de dimetilformamida anhidra se añaden, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, 0,5 g de

carbonato de cesio, 0,23 g de bromuro de 4-metoxifenilo y 10 mg de cloruro de benciltriethylamonio (BTEAC). La mezcla resultante se calienta a 80°C durante 18 horas.

- Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge con 50 ml de acetato de etilo y la disolución obtenida se lava con 3 ml de agua. La fase orgánica se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 0% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 80 mg de (R,S)-9-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H:

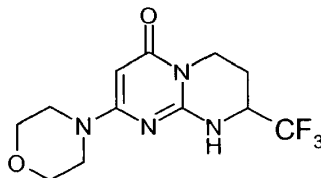
- 10 1,85 a 2,02 (m, 1 H); 2,27 a 2,35 (m, 1 H); 2,72 a 2,84 (m, 1 H); 2,88 a 2,98 (m, 1 H); 3,09 a 3,20 (m, 1 H); 3,37 a 3,42 (m, 1 H); 3,45 (m, 4 H); 3,63 a 3,67 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 4,08 (m, 1 H); 4,14 a 4,21 (m, 1 H); 4,51 a 4,63 (m, 1 H); 5,00 (s, 1 H); 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

Espectrometría de Masas : Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,93

- 15 [M+H]⁺: m/z 439

Etapas a: (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



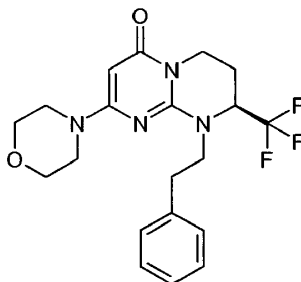
- Una mezcla de 220 g de (R,S)-2-cloro-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 5 mL de morfolina se calienta a 80°C. Al cabo de una hora y media de calentamiento, la reacción ha finalizado después del control por LC/MS. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), para dar 270 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de Masas : Método B

- 25 Tiempo de retención Tr (min) = 2,53;

[M+H]⁺: m/z 305; [M-H]⁻: m/z 303

Ejemplo 3: (S)-2-morfolin-4-il-9-fenil-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Etapas a:

- 30 La (R,S)-2-morfolin-4-il-9-fenil-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 2 a partir de 80 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 240 mg de (2-bromoetil)benceno. Después de purificar mediante cromatografía en sílice (eluyente: un gradiente de 5% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 75 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-9-fenil-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

- 35

Espectro RM N 1 H: 1,85 a 2,01 (m, 1 H); 2,27 a 2,35 (m, 1 H); 2,86 (m, 1 H); 2,95 a 3,05 (m, 1 H); 3,11 a 3,21 (m, 1 H); 3,39 a 3,49 (m, 5 H); 3,63 a 3,68 (m, 4 H); 4,08 a 4,23 (m, 2 H); 4,53 a 4,62 (m, 1 H); 5,00 (s, 1 H); 7,18 a 7,25 (m, 3 H); 7,29 a 7,34 (m, 2 H);

Espectrometría de Masas : Método A

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,95

[M+H]⁺: m/z 409

Etapa b :

10 La separación de los dos enantiómeros de (R,S)-2-morfolin-4-il-9-fenil-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona se realiza por cromatografía quiral : columna Chiralpak IC 20 µm; elución 75 % de heptano 20% de EtOH 5 % de MeOH.

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 27 mg de (S)-2-morfolin-4-il-9-fenil-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

15 Espectro RM N 1 H: 1,94 (m, 1 H); 2,23 a 2,35 (m, 1 H); 2,83 a 2,91 (m, 1 H); 2,96 a 3,04 (m, 1 H); 3,16 (m, 1 H); 3,40 a 3,52 (m, 5 H); 3,65 (m, 4 H); 4,07 a 4,21 (m, 2 H); 4,50 a 4,62 (m, 1 H); 5,00 (s, 1 H); 7,18 a 7,25 (m, 3 H); 7,29 a 7,35 (m, 2 H);

Espectrometría de Masas : Método A

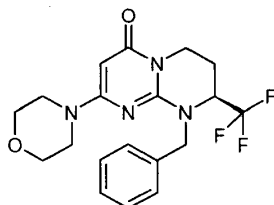
Tiempo de retención Tr (min) = 0,95

[M+H]⁺: m/z 409

Poder rotatorio: PR = signo positivo (+40); C=1,093 mg/0,5 ml de DMSO.

20 La purificación cromatográfica conduce también a 30 mg del enantiómero levógiro, la (R)-2-morfolin-4-il-9-fenil-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

Ejemplo 4: (S)-9-bencil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Etapa b :

25 La separación de los dos enantiómeros de (R,S)-9-bencil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona se realiza por cromatografía quiral : columna 6x35cm; fase móvil: EtOH 60% heptano 40%.

El enantiómero dextrógiro se concentra para dar 36 mg de (S)-9-bencil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, cuyas características son las siguientes:

30 Espectro RM N 1 H: 2,10 a 2,25 (m, 1 H); 2,35 a 2,43 (m, 1 H); 3,19 a 3,27 (m, 5 H); 3,39 a 3,53 (m, 4 H); 4,16 a 4,27 (m, 1 H); 4,51 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 4,57 a 4,72 (m, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 5,23 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 7,20 a 7,27 (m, 3 H); 7,28 a 7,34 (m, 2 H);

Espectrometría de Masas : Método A

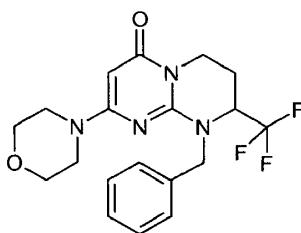
Tiempo de retención Tr (min) = 0,88;

35 [M+H]⁺: m/z 395

Poder rotatorio: PR= +16,3+/-0,7; C=1,960 mg/0,5 ml de DMSO.

La purificación cromatográfica anterior conduce también a 38 mg del enantiómero levógiro, la (R)-9-bencil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

Etapa a: (R,S)-9-bencil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 2, a partir de 140 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 0,270 mL de bromuro de bencilo. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 32 mg de (R,S)-9-bencil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

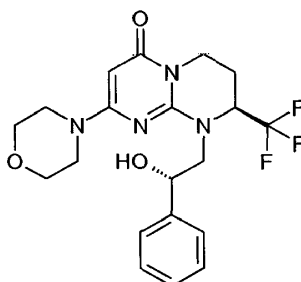
Espectro RMN 1H: 2,11 a 2,25 (m, 1 H); 2,35 a 2,44 (m, 1 H); 3,17 a 3,27 (m, 5 H); 3,40 a 3,53 (m, 4 H); 4,18 a 4,29 (m, 1 H); 4,51 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 4,58 a 4,72 (m, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 5,22 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 7,20 a 7,27 (m, 3 H); 7,28 a 7,36 (m, 2 H);

10 Espectrometría de Masas : Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88;

[M+H]⁺: m/z 395

Ejemplo 5: 9-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



15 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 2, a partir de 135 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 342 mg de (S)-2-cloro-1-feniletanol. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano) se obtienen 26 mg de 9-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-morfolin-4-il-8-(R)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 18 mg de (S)-9-((S)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RM N 1 H:

25 2,24 (m, 1 H); 2,36 a 2,46 (m, 1 H); 3,08 (dd, J = 10,0 y 14,2 Hz, 1 H); 3,17 a 3,27 (m, 1 H); 3,40 a 3,48 (m, 4 H); 3,63 a 3,69 (m, 4 H); 4,17 a 4,32 (m, 2 H); 4,74 a 4,85 (m, 1 H); 4,99 (m 1 H) ; 5,02 (s, 1 H); 5,67 (d, J = 5,1 Hz, 1 H); 7,22 a 7,44 (m, 5 H);

Espectrometría de Masas : Método A

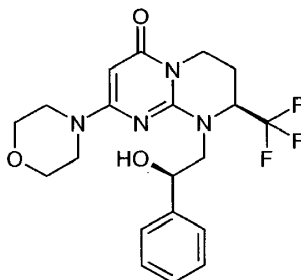
Tiempo de retención Tr (min) = 0,85;

[M+H]⁺: m/z 425; [M-H+CO₂H]⁻: m/z 469

Poder rotatorio: PR= +7,4+/-0,6; C=1,959 mg/0,5 ml CH₃OH

30

Ejemplo 6: 9-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 2, a partir de 135 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 342 mg de (R)-2-cloro-1-feniletanol. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 25 mg de 9-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

Espectro RM N 1 H:

- 10 1,40 a 1,56 (m, 1 H); 2,05 a 2,17 (m, 1 H); 3,05 a 3,20 (m, 2 H); 3,36 a 3,47 (m, 4 H); 3,62 a 3,67 (m, 4 H); 3,84 a 3,94 (m, 1 H); 3,96 a 4,03 (m, 1 H); 4,54 (dd, J = 6,0 y 13,8 Hz, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 4,99 a 5,04 (m, 1 H); 5,56 (s ancho, 1 H); 7,18 a 7,37 (m, 5 H);

Espectrometría de Masas : Método A

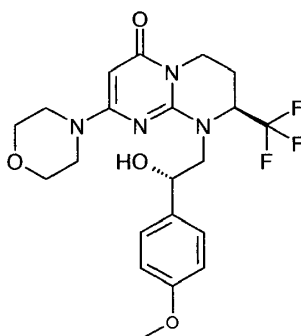
Tiempo de retención Tr (min) = 0,73;

- 15 [M+H]⁺: m/z 425; [M-H+CO₂H]⁻: m/z 469

Poder rotatorio: PR=+63.3 +/- 1.4 en MeOH

En la purificación anterior se obtienen igualmente 20 mg de 9-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-2-morfolin-4-il-8-(R)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

- 20 Ejemplo 7: - (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 25 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 2, a partir de 135 mg de (R,S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 760 mg de (S)-2-cloro-1-(4-metoxifenil)-etanol. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 66 mg de (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H:

- 30 2,14 a 2,29 (m, 1 H); 2,35 a 2,44 (m, 1 H); 3,06 (dd, J = 9,8 y 13,9 Hz, 1 H); 3,14 a 3,27 (m, 1 H); 3,37 a 3,50 (m, 4 H); 3,62 a 3,69 (m, 4 H); 3,74 (s, 3 H); 4,14 a 4,28 (m, 2 H); 4,79 (m, 1 H); 4,90 a 4,98 (m, 1 H); 5,01 (s, 1 H); 5,57 (d, J = 4,9 Hz, 1 H); 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,25 (d, J=8,6 Hz, 2 H).

Espectrometría de Masas : método A

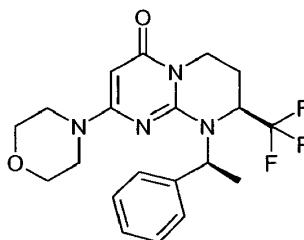
Tiempo de retención Tr (min) = 0,84;

[M+H]⁺: m/z 499

Poder rotatorio: PR= +4; C=1,397 mg/0,5 ml en CH₃OH

Se obtienen igualmente 36 mg de (8R)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

- 5 Ejemplo 8: (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-[(1R o 1S)-1-feniletil]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 10 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1f, a partir de 135 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1d) en 5 mL de acetonitrilo y 520 mg de (1-bromoetil)benzoceno. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 23 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-[1-feniletil]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en forma de un solo diastereoisómero de configuración indeterminada en la cadena fenétilo, cuyas características son las siguientes :

- 15 Espectro RMN 1H: 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,72 a 1,84 (m, 1 H); 2,29 a 2,38 (m, 1 H); 3,15 a 3,26 (m, 5 H); 3,43 a 3,55 (m, 4 H); 4,08 (m, 1 H); 4,31 a 4,44 (m, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 5,67 (q, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,23 a 7,40 (m, 5 H).

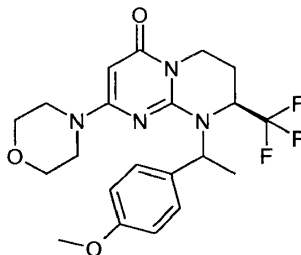
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 4,07;

[M+H]⁺: m/z 409

Poder rotatorio: PR= +54,5+/-0,6; C=1,594mg/0,5ML CH₃OH.

- 20 Ejemplo 9: (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 25 En una matraz se introducen 130 mg de (S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1d) en 3 mL de tetrahidrofurano, 250 mg de trifenilfosfina soportada sobre resina (3 mmol/g) y 116 mg de 1-(4-metoxifenil)etanol. Entonces se añaden gota a gota 0,12 mL de azo-dicarboxilato de dietilo. Después de la adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, a la mezcla de reacción se añaden 250 mg de trifenilfosfina soportada sobre resina (3 mmol/g). Al cabo de 18 horas complementarias de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtra sobre Millex y, a continuación, el filtrado obtenido se concentra a presión reducida.

- 30 El residuo se disuelve en 5 mL de morfolina y la mezcla resultante se calienta a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 0% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 40 mg de (8S)-9-[1-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en forma de una mezcla 60/40 de los dos diastereoisómeros, cuyas características son las siguientes :

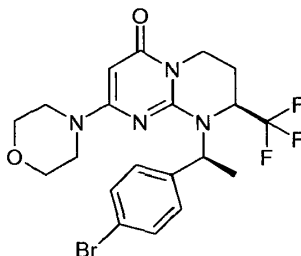
- 35 Espectro RMN 1H: 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 1,8 H); 1,68 (d, J = 7,1 Hz, 1,2 H); 2,09 a 2,47 (m, 2 H); 3,10 a 3,65 (m parcialmente enmascarado, 9 H); 3,72 (s, 1,2 H); 3,74 (s, 1,8 H); 3,85 a 4,34 (m, 1,6 H); 4,68 a 4,87 (m, 0,4 H); 4,93 (s, 0,4 H); 4,98 (s, 0,6 H); 5,47 (q, J = 7,1 Hz, 0,4 H); 5,79 (q, J = 7,1 Hz, 0,6 H); 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 0,8 H); 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1,2 H); 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94 y 0,89 (mezcla 60/40 de los dos diastereoisómeros)

[M+H]⁺: m/z 439

5 Ejemplo 10: (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



10 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 9 a partir de 300 mg de (S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 6 mL de tetrahidrofurano, 600 mg de trifetilfosfina soportada sobre resina (3 mmol/g) y 354 mg de 1-(4-bromofenil)etanol. Entonces se añaden gota a gota 0,28 mL de azodicarboxilato de dietilo. Después de la adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, a la mezcla de reacción se añaden 600 mg de trifetilfosfina soportada sobre resina (3 mmol/g). Al cabo de 18 horas complementarias de agitación a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtra sobre Millex y, a continuación, el filtrado obtenido se concentra a presión reducida.

15 El residuo de la evaporación se disuelve en 5 mL de morfolina y la mezcla obtenida se agita a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentra entonces a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 0% a 20% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 15 mg de uno de los diastereoisómeros de (8S)-9-[1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (configuración indeterminada en la cadena de fenilo), cuyas características son las siguientes :

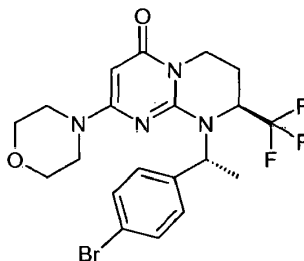
20 Espectro RMN 1H: 1,73 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); 2,16 a 2,31 (m, 1 H); 2,39 a 2,47 (m, 1 H); 3,12 a 3,25 (m, 5 H); 3,35 a 3,51 (m, 4 H); 4,15 (m, 1 H); 4,82 a 4,90 (m, 1 H); 4,92 (s, 1 H); 5,33 (q, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,49 (d, J=8,6 Hz, 2 H).

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,26

25 [M+H]⁺: m/z 487

Ejemplo 11: (8S)-9-[(1S o 1R)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



30 A continuación de la purificación precedente se obtienen igualmente 60 mg del segundo diastereoisómero de (8S)-9-[1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (configuración indeterminada en la cadena de fenilo) cuyas características son las siguientes:

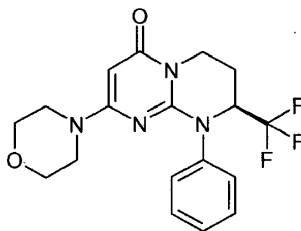
Espectro RMN 1H: 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); 1,78 a 1,94 (m, 1 H); 2,30 a 2,40 (m, 1 H); 3,08 a 3,26 (m, 5 H); 3,39 a 3,52 (m, 4 H); 4,11 (m, 1 H); 4,52 (m, 1 H); 4,95 (s, 1 H); 5,50 (q, J=7,1 Hz, 1 H); 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

35 Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,37

[M+H]⁺: m/z 487

Ejemplo 12: (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-fenil-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 5 En un tubo de micro-ondas se introducen 425 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) en 1 mL de tetrahidrofurano, 422 mg de fosfato de tripotasio, 380 mg de yoduro de cobre y 2 mL de yodobenceno. La mezcla obtenida se calienta en un horno de micro-ondas durante 30 minutos a 150°C. A continuación, la mezcla de reacción se centrifuga. El sobrenadante separado se aclara a continuación con acetato de etilo y después se evapora a sequedad. El residuo se recoge en acetato de etilo y la disolución obtenida se lava con agua. La fase orgánica se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. Después de la purificación por cromatografía sobre sílice (gradiente de 5% a 15% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 150 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-fenil-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

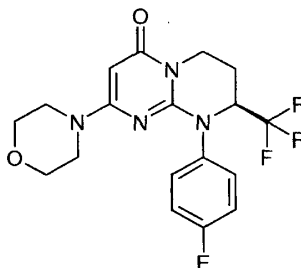
Espectro RMN 1H: 2,40 a 2,48 (m, 2 H); 3,00 a 3,13 (m, 4 H); 3,31 a 3,37 (m, 1 H); 3,38 a 3,48 (m, 4 H); 4,33 a 4,40 (m, 1 H); 4,93 (m, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 7,28 a 7,37 (m, 3 H); 7,43 (t, J=7,7 Hz, 2 H).

- 15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención (min) = 0,83

[M+H]⁺: m/z 381

Ejemplo 13: (8S)-9-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 20 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, a partir de 140 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) y 0,66 mL de 1-fluoro-4-yodobenceno. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 15% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 125 mg de (8S)-9-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

- 25 Espectro RMN 1H: 2,41 a 2,48 (m, 2 H); 3,01 a 3,15 (m, 4 H); 3,33 a 3,37 (m, 1 H); 3,40 a 3,50 (m, 4 H); 4,35 (m, 1 H); 4,82 a 4,94 (m, 1 H); 5,00 (s, 1 H); 7,25 (t, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,40 (dd, J=5,6 y 8,8 Hz, 2 H).

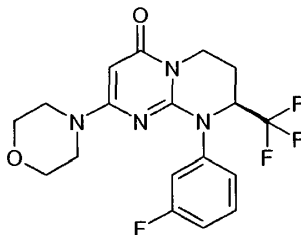
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86

[M+H]⁺: m/z 399

30

Ejemplo 14: (8S)-9-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12 a partir de 140 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) y de 0,66 mL de 1-fluoro-3-yodobenceno. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 15% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 60 mg de (8S)-9-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

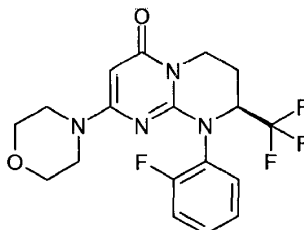
10 Espectro RMN 1H: 2,41 a 2,48 (m, 2 H); 3,03 a 3,15 (m, 4 H); 3,25 a 3,27 (m, 1 H); 3,42 a 3,49 (m, 4 H); 4,32 a 4,41 (m, 1 H); 4,93 a 5,00 (m, 1 H); 5,02 (s, 1 H); 7,14 a 7,24 (m, 2 H); 7,30 (td, J=2,2 y 10,5 Hz, 1 H); 7,46 (dt, J = 6,7 y 8,1 Hz, 1H) .

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86

[M+H]⁺: m/z 399

Ejemplo 15: (8S)-9-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



15 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, a partir de 140 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) y 0,66 mL de 1-fluoro-2-yodobenceno. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de 5% a 15% del eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 28% 38/17/2 en diclorometano), se obtienen 12 mg de (8S)-9-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes :

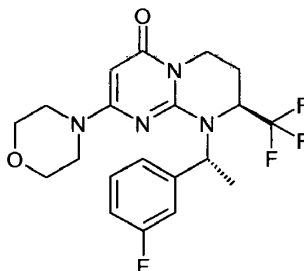
20 Espectro RMN 1H: 2,37 a 2,47 (m, 2 H); 3,05 a 3,09 (m, 5 H); 3,41 a 3,47 (m, 4 H); 4,35 a 4,44 (m, 1 H); 4,89 (m, 1 H); 5,02 (s, 1 H); 7,24 a 7,33 (m, 2 H) ; 7,36 a 7,45 (m, 1 H); 7,51 (m, 1 H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención (min) = 0,83

25 [M+H]⁺: m/z 399

Ejemplo 16: (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Etapa b :

En un matraz se calienta a 80°C durante 30 minutos una mezcla de 300 mg de (S)-2-cloro-1-[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-8-trifluorometil-1,6,7,8-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona y de 3 mL de morfolina. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Después de purificar mediante cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 97.5/2.5), se obtienen 152 mg de (8S)-9-[(1-(3-fluorofenil)etil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un solo diastereoisómero (configuración indeterminada a nivel de la cadena feniletilo, cuyas características son las siguientes:

10 Espectro RMN 1H:

1,66 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,80 a 1,95 (m, 1 H); 2,33 a 2,41 (m, 1 H); 3,09 a 3,28 (m, 5 H); 3,40 a 3,52 (m, 4 H); 4,06 a 4,16 (m, 1 H); 4,56 (m, 1 H); 4,95 (s, 1 H); 5,51 (q, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,00 a 7,17 (m, 3 H); 7,33 a 7,42 (m, 1 H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94;

15 [M+H]⁺: m/z 427

Etapa a:

En una matraz se introducen 400 mg de (S)-2-cloro-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1d) en 20 mL de tetrahidrofurano, 1,6 g de trifetilfosfina soportada sobre resina (3 mmol/g) y 663 mg de 1-(3-fluorofenil)etanol. La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de añadir 0,790 ml de azodicarboxilato de dietilo. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida.

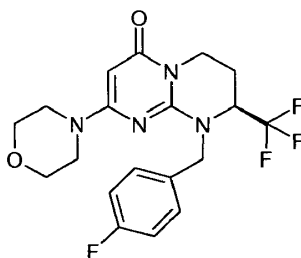
El residuo se recoge con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, después se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en sílice (eluyente CH₂Cl₂/AcOEt 96/04), se obtienen 150 mg de (S)-2-cloro-1-[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-8-trifluorometil-1,6,7,8-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un solo diastereoisómero (configuración indeterminada a nivel de la cadena feniletilo) cuyas características son las siguientes:

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 1,11;

[M+H]⁺: m/z 376; [M-H]⁻: m/z 253 (pico de base)

30 Ejemplo 17: (8S)-9-(4-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



A una disolución de 300 mg de 2(S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) en 3 mL de acetonitrilo se añaden, bajo atmósfera de argón, 0,536 g de carbonato de cesio y 0,44 mL de 1-(bromometil)-4-fluorobenceno. La mezcla resultante se calienta entonces a 80°C durante dos horas. Entonces, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se purifica después por cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/02) para dar 61 mg de (8S)-9-(4-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes:

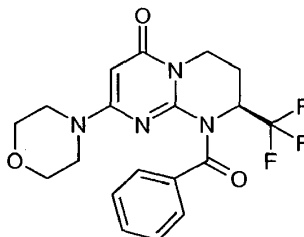
40 Espectro RM N 1 H: 2,09 a 2,25 (m, 1 H); 2,34 a 2,44 (m, 1 H); 3,18 a 3,32 (m, 5 H); 3,41 a 3,53 (m, 4 H); 4,21 (m, 1 H); 4,51 (d, J = 15,2 Hz, 1 H); 4,60 a 4,72 (m, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 5,17 (d, J = 15,2 Hz, 1 H); 7,13 (t, J=8,7 Hz, 2 H); 7,30 (dd, J=5,4 y 8,7 Hz, 2 H)

Espectrometría de Masas : Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,89;

[M+H]⁺: m/z 413

Ejemplo 18: (S)-9-benzoil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 5 A una disolución de 300 mg de 2(S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) en 3 mL de tetrahidrofurano se añaden, bajo atmósfera de argón, 35,7 mg de hidruro de sodio y, después de 10 minutos de agitación, 0,135 mL de cloruro de benzoilo. Al cabo de seis horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden a la mezcla de reacción una disolución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, después se lava sucesivamente con una disolución saturada de cloruro sódico,
- 10 se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂) para dar 74 mg de (S)-9-benzoil-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

- 15 Espectro RMN 1H: 2,20 a 2,31 (m, 1 H); 2,68 a 2,82 (m, 3 H); 2,86 a 2,96 (m, 2 H); 3,15 a 3,44 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 3,75 a 3,87 (m, 1 H); 4,17 a 4,30 (m, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 5,38 a 5,53 (m, 1 H); 7,37 a 7,43 (m, 2 H); 7,45 a 7,53 (m, 3 H).

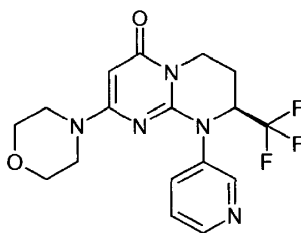
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,59;

[M+H]⁺: m/z 409

- 20 Poder rotatorio: PR= -15,8+/-0,8; C=1,650 mg/0,5 ml de DMSO.

Ejemplo 19: (S)-2-morfolin-4-il-9-piridin-3-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 25 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, a partir de 200 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) y 380 mg de 3-yodopiridina. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de elución de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 96/04), se obtienen 48 mg de (S)-2-morfolin-4-il-9-piridin-3-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidropirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes :

- 30 Espectro RMN 1H: 2,44 a 2,48 (m, 2 H); 3,00 a 3,13 (m, 4 H); 3,31 a 3,37 (m, 1 H); 3,41 a 3,47 (m, 4 H); 4,37 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 4,97 a 5,09 (m, 2 H); 7,48 (dd, J = 4,9 y 8,3 Hz, 1 H); 7,80 a 7,85 (m, 1 H); 8,50 (dd, J = 1,4 y 4,9 Hz, 1 H); 8,57 (d, J=2,2 Hz, 1 H).

Espectrometría de Masas : método A

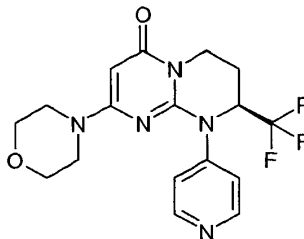
Tiempo de retención Tr (min) = 0,55;

[M+H]⁺: m/z 382

Poder rotatorio: PR=-40 +/-1,6, C=0,2% en DMSO.

35

Ejemplo 20: (S)-2-morfolin-4-il-9-piridin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirrido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, a partir de 200 mg de (S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirrido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) y 380 mg de 4-yodopiridina. Después de la purificación por cromatografía en sílice (gradiente de elución de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 96/04), se obtienen 26 mg de (S)-2-morfolin-4-il-9-piridin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirrido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido amarillo, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H: 2,43 a 2,48 (m, 2 H); 3,07 a 3,19 (m, 4 H); 3,33 a 3,39 (m, 1 H); 3,45 a 3,50 (m, 4 H); 4,30 a 4,38 (m, 1 H); 5,06 (s, 1 H); 5,09 a 5,17 (m, 1 H); 7,45 (d, J = 6,1 Hz, 2 H); 8,62 (d, J=6,1 Hz, 2 H).

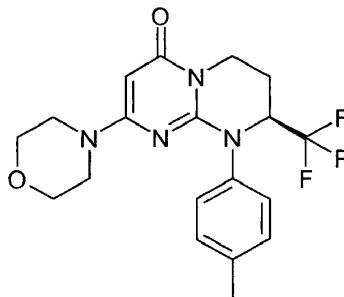
10 Espectrometría de Masas : método A

[M+H]⁺: m/z 382; [M-H]⁻: m/z 380

Tiempo de retención Tr (min) = 0,42;

Poder rotatorio: PR=-31 +/- 1,3; C=0,2% en DMSO.

Ejemplo 21: (8S)-9-(4-metilfenil-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirrido[1,2-a]pirimidin-4-ona



15 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, a partir de 100 mg de la (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) y 100 mg de 1-yodo-4-metilbenceno. Después de purificar mediante cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/02), se obtienen 23 mg de (8S)-9-(4-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de sólido color crema, cuyas características son las siguientes :

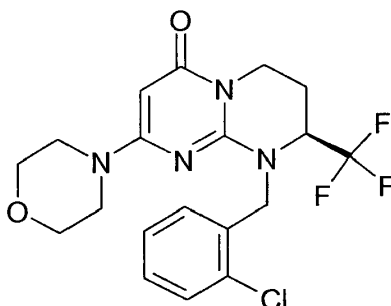
20 Espectro RMN 1H: 2,32 (s, 3 H); 2,44 (m, 2 H); 2,97 a 3,15 (m, 4 H); 3,33 a 3,50 (m parcialmente enmascarado, 5 H); 4,34 (m, 1 H); 4,86 (m, 1 H); 4,98 (s, 1 H); 7,22 (s, 4 H).

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,90;

25 [M+H]⁺: m/z 395

Ejemplo 22: (8S)-9-(2-clorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 A una disolución de 100 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) en 2 mL de dimetilformamida se añaden 214 mg de carbonato de cesio y 74 mg de 1-(bromometil)-2-clorobenceno. Al cabo de 16 horas a una temperatura próxima a 20°C, el medio de reacción se vierte en agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC/MS preparativa (Método C). Después de la evaporación del acetonitrilo y de la liofilización, se obtienen 94 mg de (8S)-9-(2-clorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite cuyas características son las siguientes :

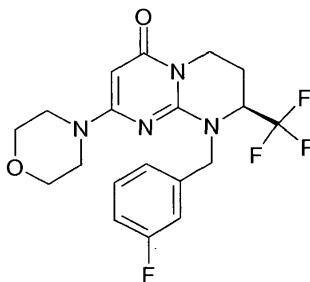
10 Espectro RMN 1H: 2,29 a 2,66 (m, 2 H); 3,09 a 3,18 (m, 4 H); 3,23 a 5,0 (m parcialmente enmascarado, 5 H); 4,27 (m, 1 H); 4,68 (d, J = 16,6 Hz, 1 H); 4,74 (m, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 5,12 (d, J = 16,6 Hz, 1 H); 7,16 a 7,22 (m, 1 H); 7,24 a 7,32 (m, 2 H); 7,41 a 7,48 (m, 1 H).

15 Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,96;

[M+H]⁺: m/z 429

Ejemplo 23: (8S)-9-(3-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



20 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 22, a partir de 100 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 214 mg de carbonato de cesio y 68 mg de 1-(bromometil)-3-fluorobenceno. Después de la purificación por HPLC/MS preparativa (Método C), se obtienen 102 mg de (8S)-9-(3-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite, cuyas características son las siguientes :

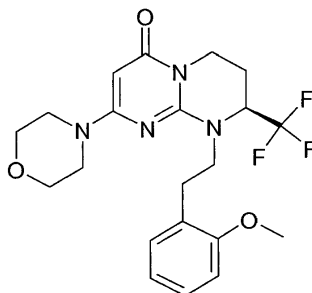
25 Espectro RMN 1H: 2,17 a 2,45 (m, 2 H); 3,15 a 3,31 (m, 5 H); 3,39 a 3,49 (m, 4 H); 4,23 (m, 1 H); 4,58 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 4,66 a 4,78 (m, 1 H); 4,97 (s, 1 H); 5,13 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 6,98 a 7,15 (m, 3 H); 7,35 (dt, J=6,0 y 8,1 Hz, 1 H)

Espectrometría de Masas : método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,89;

[M+H]⁺: m/z 413

Ejemplo 24: (8S)-9-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 A una disolución de 100 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) en 2 mL de dimetilformamida se añaden 214 mg de carbonato de cesio y 78 mg de 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno. Después de 18 horas a temperatura de 60°C, se añaden 78 mg de 1-(2-bromoetil)-3-fluorobenceno. Después de 2 días a una temperatura de 60°C, la mezcla de reacción obtenida se vierte en agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC/MS preparativa (Método C). Después de la evaporación del acetonitrilo y de la liofilización, se obtienen 25 mg de (8S)-9-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite cuyas características son las siguientes:

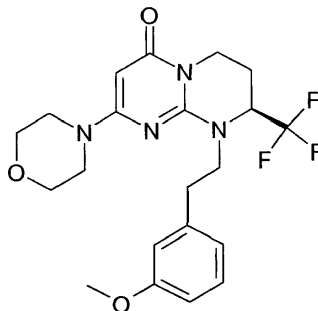
15 Espectro RMN 1H: 1,84 a 2,00 (m, 1 H); 2,25 a 2,35 (m, 1 H); 2,83 a 3,03 (m, 2 H); 3,06 a 3,30 (m, 2 H); 3,44 (m, 4 H); 3,61 a 3,67 (m, 4 H); 3,76 (s, 3 H); 4,08 a 4,24 (m, 2H); 4,37 a 4,52 (m, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 6,88 (dt, J=0,9 y 7,6 Hz, 1 H); 6,96 (d ancho, J=7,9 Hz, 1 H); 7,14 (dd, J = 1,5 y 7,6 Hz, 1 H); 7,18 a 7,26 (m, 1 H);

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,98;

[M+H]⁺: m/z 439

20 Ejemplo 25: (8S)-9-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



25 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 24, pero a partir de 100 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 78 mg de 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno y 214 mg de carbonato de cesio en 2 mL de dimetilformamida. Después de 3 días de reacción a una temperatura de 60°C, tratamiento como se describe en el ejemplo 24 y purificación por HPLC/MS preparativa (Método C), se obtienen 20 mg de (8S)-9-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite, cuyas características son las siguientes:

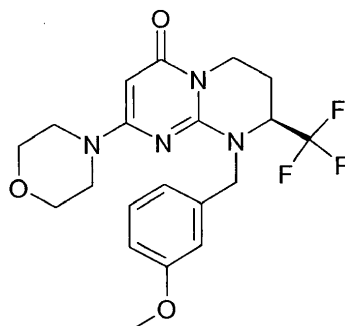
30 Espectro RMN 1H: 1,88 a 2,01 (m, 1 H); 2,32 (m, 1 H); 2,74 a 2,90 (m, 1 H); 2,96 (m, 1 H); 3,10 a 3,22 (m, 1 H); 3,26 a 3,39 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,43 a 3,48 (m, 4 H); 3,62 a 3,68 (m, 4 H); 3,73 (s, 3 H); 4,02 a 4,23 (m, 2 H); 4,49 a 4,65 (m, 1 H); 5,00 (s, 1 H); 6,70 a 6,88 (m, 3 H); 7,14 a 7,26 (m, 1 H);

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94;

[M+H]⁺: m/z 439

Ejemplo 26: (8S)-9-(3-metoxibencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



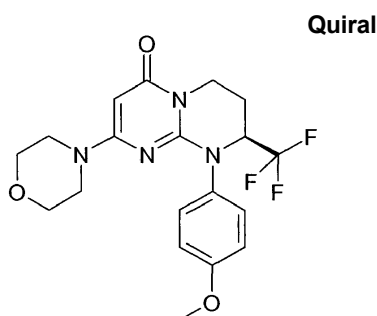
- 5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 22, pero a partir de 100 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 57 mg de 1-(clorometil)-3-metoxibenceno y 214 mg de carbonato de cesio en 2 mL de dimetilformamida. Después del tratamiento, el residuo se agita en acetonitrilo. El sólido se escurre, se aclara con óxido de dietilo y después se seca bajo campana de vacío. Se obtienen así 111 mg de (8S)-9-(3-metoxibencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes :
- 10 Espectro RMN 1H: 2,07 a 2,23 (m, 1 H); 2,35 a 2,44 (m, 1 H); 3,19 a 3,28 (m, 5 H); 3,40 a 3,55 (m, 4 H); 3,72 (s, 3 H); 4,22 (m, 1 H); 4,45 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 4,56 a 4,70 (m, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 5,21 (d, J = 15,9 Hz, 1 H); 6,75 a 6,88 (m, 3 H); 7,19 a 7,27 (m, 1 H);

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,88;

- 15 [M+H]⁺: m/z 425

Ejemplo 27: (8S)-9-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 20 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, a partir de 100 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 108 mg de 1-yodo-4-metoxibenceno y 79 mg de 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina. Después de purificar mediante cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/02), se obtienen 31 mg de (8S)-9-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un merengue de crema, cuyas características son las siguientes :

- 25 Espectro RMN 1H: 2,38 a 2,46 (m, 2 H); 3,04 a 3,15 (m, 4 H); 3,20 a 3,35 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,45 (m, 4 H); 3,77 (s, 3 H); 4,34 (m, 1 H); 4,83 (m, 1 H); 4,98 (s, 1 H); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2 H)

Espectrometría de Masas : método A

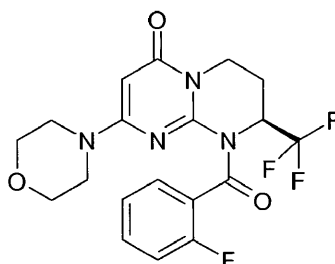
Tiempo de retención (min) = 0,83

[M+H]⁺: m/z 411

30

Ejemplo 28: (8S)-9-[(2-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Quiral



5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 18, a partir de 300 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 47 mg de hidruro de sodio y 156 mg de cloruro de 2-fluorobenoilo en 5 mL de tetrahidrofurano. Después de purificar mediante cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/02), se obtienen 35 mg de (8S)-9-[(2-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un merengue blanco, cuyas características son las siguientes :

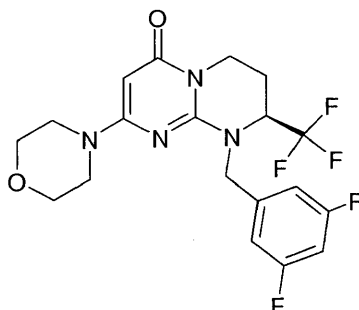
10 Espectro RM N 1 H: 2,13 a 2,26 (m, 1 H); 2,65 a 2,85 (m, 3 H); 2,94 a 3,02 (m, 2 H); 3,20 a 3,40 (m parcialmente enmascarado, 4 H); 3,43 a 3,55 (m, 1 H); 4,42 (m, 1 H); 5,19 (s, 1 H); 5,55 a 5,69 (m, 1 H); 7,18 a 7,31 (m, 2 H); 7,49 a 7,64 (m, 2 H);

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,79;

15 [M+H]⁺: m/z 427

Ejemplo 29: (8S)-9-(3,5-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



20 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 22, a partir de 100 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 214 mg de carbonato de cesio y 75 mg de 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno en 2 mL de dimetilformamida. Después de la purificación por HPLC/MS preparativa (Método C), se obtienen 85 mg de (8S)-9-(3,5-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite, cuyas características son las siguientes :

25 Espectro RMN 1H: 2,21 a 2,44 (m, 2 H); 3,14 a 3,33 (m, 5 H); 3,36 a 3,52 (m, 4 H); 4,23 (m, 1 H); 4,61 (d, J = 16,4 Hz, 1 H); 4,68 a 4,81 (m, 1 H); 4,98 (s, 1 H); 5,07 (d, J = 16,4 Hz, 1 H); 6,90 a 7,02 (m, 2 H); 7,07 (tt, J=2,3 y 9,3 Hz, 1 H)

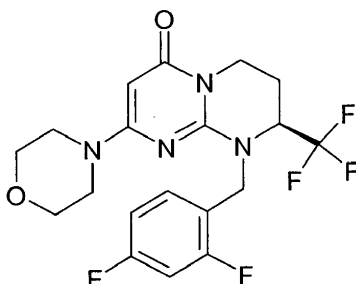
Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,93;

[M+H]⁺: m/z 431

30

Ejemplo 30: (8S)-9-(2,4-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 22, a partir de 100 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 214 mg de carbonato de cesio y 75 mg de 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno en 2 mL de dimetilformamida. Después de la purificación por HPLC/MS preparativa (Método C), se obtienen 86 mg de (8S)-9-(2,4-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite, cuyas características son las siguientes :

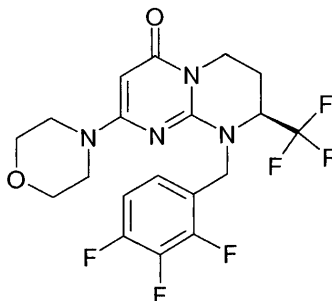
10 Espectro RMN 1H: 2,16 a 2,30 (m, 1 H); 2,35 a 2,45 (m, 1 H); 3,17 a 3,32 (m, 5 H); 3,41 a 3,49 (m, 4 H); 4,22 (dd, J = 5,9 y 14,2 Hz, 1 H); 4,60 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 4,66 a 4,76 (m, 1 H); 4,97 (s, 1 H); 5,11 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 7,03 (ddt, J=1,1 - 2,6 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,22 (ddd, J=2,6 - 9,0 y 10,9 Hz, 1 H) ; 7,30 (dt, J=6,7 y 9,0 Hz, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 3,96;

[M+H]⁺: m/z 431

15 Ejemplo 31: (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2,3,4-trifluorobencil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



20 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 22, a partir de 100 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 214 mg de carbonato de cesio y 82 mg de 1-(bromometil)-2,3,4-trifluorobenceno en 2 mL de dimetilformamida. Después de la purificación por HPLC/MS preparativa (Método C), se obtienen 76 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2,3,4-trifluorobencil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite cuyas características son las siguientes :

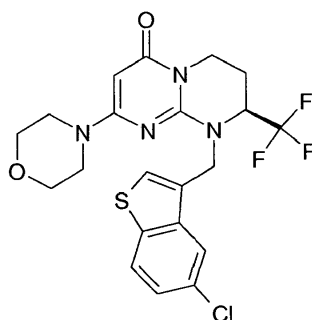
25 Espectro RMN 1H: 2,15 a 2,31 (m, 1 H); 2,35 a 2,44 (m, 1 H); 3,18 a 3,32 (m, 5 H); 3,42 a 3,54 (m, 4 H); 4,22 (dd, J = 5,5 y 14,3 Hz, 1 H); 4,65 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 4,98 (s, 1 H); 5,16 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 7,05 a 7,17 (m, 1 H); 7,20 a 7,32 (m, 1 H);

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,08

[M+H]⁺: m/z 449

Ejemplo 32: - (8S)-9-[(5-cloro-benzotiofen-3-il)metil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 22, a partir de 100 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 214 mg de carbonato de cesio y 95 mg de 3-(bromometil)-5-cloro-1-benzotiofeno en 2 mL de dimetilformamida. Después de la purificación por HPLC/MS preparativa (Método C), se obtienen 72 mg de (8S)-9-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un aceite cuyas características son las siguientes :

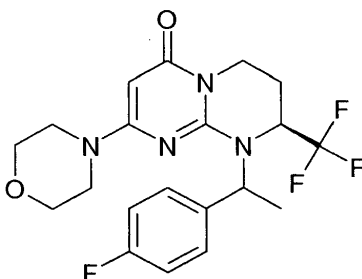
10 Espectro RMN 1H: 2,13 a 2,25 (m, 1 H); 2,34 a 2,43 (m, 1 H); 3,16 a 3,32 (m, 5 H); 3,35 a 3,48 (m, 4 H); 4,21 (dd, J = 6,0 y 14,3 Hz, 1 H); 4,62 a 4,74 (m, 2 H); 5,00 (s, 1 H); 5,52 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J=2,0 y 8,6 Hz, 1 H); 7,67 (s, 1 H); 8,01 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1 H)

Espectrometría de Masas : método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,42;

15 [M+H]⁺: m/z 485

Ejemplo 33: (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Etapa a:

20 La separación de los dos diastereoisómeros de (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona se realiza por cromatografía quiral : columna Chiralpak IC 20 μm; Elución 70 % heptano 30% EtOH, a partir de 130 mg de una mezcla 70/30 de los dos diastereoisómeros.

25 El primer diastereoisómero se concentra para obtener 42 mg de (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido incoloro cuyas características son las siguientes:

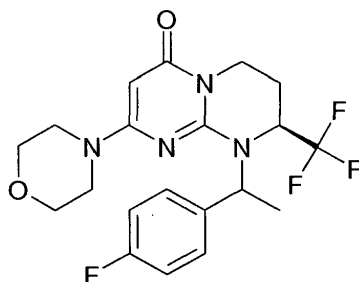
Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 2,22 (m, 1 H); 2,43 (m, 1 H); 3,14 a 3,27 (m, 5 H); 3,39 a 3,54 (m, 4 H); 4,13 (dd, J = 5,6 y 14,4 Hz, 1 H); 4,80 a 4,88 (m, 1 H); 4,93 (s, 1 H); 5,43 (q, J = 6,8 Hz, 1 H); 7,12 (t, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,36 (dd, J=5,6 y 8,8 Hz, 2 H)

Espectrometría de Masas : método A

30 Tiempo de retención Tr (min) = 0,95

[M+H]⁺: m/z 427

Etapa b : (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 La mezcla de (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 24 a partir de 500 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 1 g de carbonato de cesio y 391 mg de 1-(1-cloroetil)-4-fluorobenceno en 20 mL de acetonitrilo. Después de purificar mediante cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 97/3), se obtienen 130 mg de (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de una mezcla 70/30 de dos diastereoisómeros, cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H: se trata de una mezcla 70-30 de dos isómeros con: 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 2,1 H); 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 0,9 H); 1,75 a 1,86 (m, 0,7 H); 2,25 a 2,48 (m, 1,3 H); 3,12 a 3,27 (m, 5 H); 3,40 a 3,56 (m, 4 H); 4,00 a 4,22 (m, 1 H); 4,42 (m, 0,7 H); 4,80 a 4,87 (m, 0,3 H); 4,93 (s, 0,3 H); 4,96 (s, 0,7 H); 5,44 (q, J = 7,0 Hz, 0,3 H); 5,65 (q, J = 7,0 Hz, 0,7 H); 7,06 a 7,21 (m, 2 H); 7,32 a 7,40 (m, 2 H);

15 Ejemplo 34: (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

La purificación precedente (ejemplo 33, fase a) conduce también a 85 mg de (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido incoloro, cuyas características son las siguientes :

20 Espectro RMN 1H: 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,69 a 1,86 (m, 1 H); 2,29 a 2,37 (m, 1 H); 3,14 a 3,28 (m, 5 H); 3,44 a 3,58 (m, 4 H); 4,08 (dd, J = 5,9 y 14,7 Hz, 1 H); 4,42 (m, 1 H); 4,96 (s, 1 H); 5,64 (q, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,17 (t, J=8,8 Hz, 2 H) ; 7,35 (dd, J=5,6 y 8,8 Hz, 2 H)

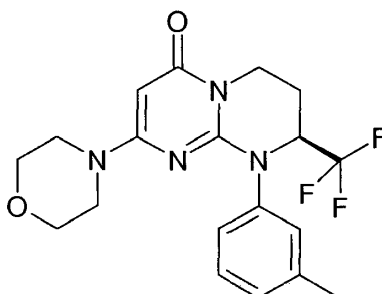
Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,95

25 [M+H]⁺: m/z 427

Ejemplo 35: (8S)-9-(3-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Quiral



30 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, pero a partir de 250 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e) en 4 mL de dimetilformamida, 251 mg de 1-yodo-3-metilbenceno, 349 mg de fosfato de tripotasio, 156 mg de yoduro de cobre y 93 mg de (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina. Después de 1 hora a 150°C bajo irradiación de micro-ondas y purificación en columna de sílice de la mezcla de reacción resultante (gradiente de elución de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 98/02), se obtienen 195 mg de (8S)-9-(3-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido verde, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H: 2,31 (s, 3 H); 2,37 a 2,47 (m, 2 H); 3,02 a 3,16 (m, 4 H); 3,19 a 3,39 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,40 a 3,53 (m, 4 H); 4,28 a 4,40 (m, 1 H); 4,93 (m, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 7,13 (m, 2 H); 7,19 (s ancho, 1 H); 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1 H)

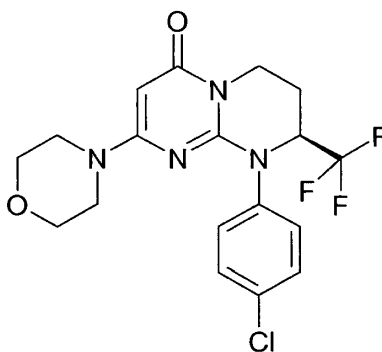
Espectrometría de Masas : método A

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,90;

[M+H]⁺: m/z 395

Ejemplo 36: (8S)-9-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Quiral



10 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, pero a partir de 250 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 274 mg de 1-cloro-4-yodobenceno, 349 mg de fosfato de tripotasio, 156 mg de yoduro de cobre y 93 mg de (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina. Después de 1 hora a 150°C bajo radiación de micro-ondas y purificación en columna de sílice de la mezcla de reacción resultante (gradiente de elución de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 98/02), se obtienen 145 mg de (8S)-9-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un merengue verde, cuyas características son las siguientes :

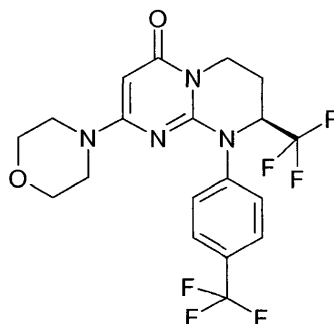
15 Espectro RMN 1H: 2,41 a 2,47 (m, 2 H); 3,07 a 3,12 (m, 4 H); 3,20 a 3,43 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,46 (m, 4 H); 4,35 (m, 1 H); 4,94 (m, 1 H); 5,01 (s, 1 H); 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2 H)

Espectrometría de Masas : método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94;

20 [M+H]⁺: m/z 415

Ejemplo 37: (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-9-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



25 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, pero a partir de 250 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 313 mg de 1-yodo-4-(trifluorometil)benceno, 349 mg de fosfato de tripotasio, 156 mg de yoduro de cobre y 93 mg de (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina. Después de 1 hora a 150°C bajo irradiación de micro-ondas y purificación en columna de sílice de la mezcla de reacción resultante (gradiente de elución de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 98/02), se obtienen 120 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-9-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido verdoso, cuyas características son las siguientes :

30

Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,42 a 2,53 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,01 a 3,13 (m, 4 H); 3,22 a 3,39 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,41 a 3,46 (m, 4 H); 4,37 (m, 1 H); 5,03 (s, 1 H); 5,05 (m, 1 H); 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

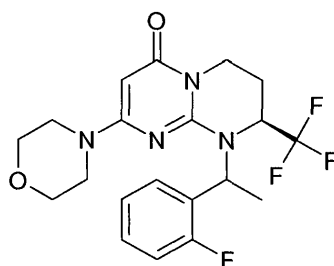
Espectrometría de masas: Método A

5 Tiempo de retención Tr (min) = 0,98;

[M+H]⁺: m/z 449

Ejemplo 38: (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Etapa c :



10

La separación de los dos diastereoisómeros de (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona se realiza por cromatografía quiral (columna Chiralpak AD 20 µm: elución 80 % heptano, 10 % EtOH, 10 % MeOH) a partir de 70 mg de una mezcla 70/30 de los dos diastereoisómeros.

15 Se obtienen así 41,5 mg de (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

Espectro RMN 1H (400MHz) :

1,62 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); 1,68 a 1,85 (m, 1 H); 2,30 a 2,39 (m, 1 H); 3,20 a 3,42 (m, 5 H); 3,50 a 3,65 (m, 4 H); 4,03 (m, 1 H); 4,22 a 4,36 (m, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 6,05 (q, J = 7,2 Hz, 1 H); 7,14 a 7,29 (m, 2 H); 7,35 a 7,43 (m, 1 H); 7,47 (m, 1 H)

20

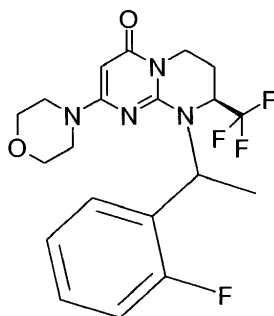
Espectrometría de masas: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,02;

[M+H]⁺: m/z 427

Poder rotatorio: PR= +33; C = 2,543mg/1ML DMSO.

25 Etapa b : (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

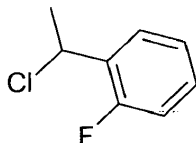


30 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 17, pero a partir de 500 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 1 g de carbonato de cesio, 391 mg de 1-(1-cloroetil)-2-fluorobenceno (véase fase a anterior) en 22 ml de acetonitrilo. Después de la purificación en columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / MeOH 97/03), se obtienen 70 mg de una mezcla 70/30 de los dos diastereoisómeros de (8S)-9-[(1R y 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo amarillo pálido, cuyas características son las siguientes:

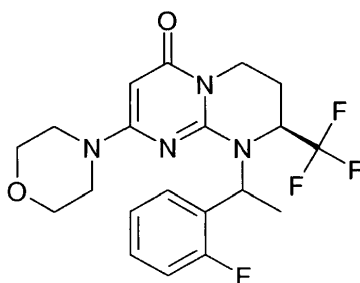
Tiempo de retención Tr (min) = 0,93 y 0,90 : mezcla 70% - 30% de isómeros;

[M+H]⁺: m/z 427

Etapa a: 1-(1-cloroetil)-2-fluorobenceno



- 5 A una disolución de 1 g de 1-(2-fluorofenil)etanol comercial en 20 mL de cloroformo se añaden 767 mg de cloruro de tionilo. Después de una noche de agitación a una temperatura próxima a 20°C, la mezcla de reacción se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y concentra a sequedad a presión reducida. Se obtienen así 780 mg de 1-(1-cloroetil)-2-fluorobenceno que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.
- 10 Ejemplo 39: (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 15 La purificación precedente (ejemplo 38, fase c) conduce también a 17,9 mg de (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido ámbar, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,97 a 2,12 (m, 1 H); 2,36 a 2,46 (m, 1 H); 3,15 a 3,35 (m parcialmente enmascarado, 5 H); 3,43 a 3,59 (m, 4 H); 4,09 (m, 1 H); 4,72 (m, 1 H); 4,93 (s, 1 H); 5,73 (q, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,07 a 7,25 (m, 2 H); 7,28 a 7,40 (m, 1 H); 7,51 (m, 1 H)

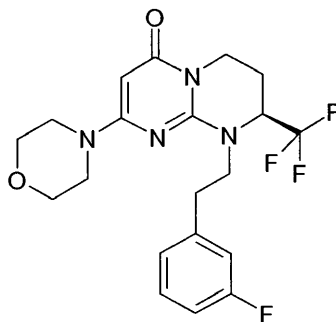
Espectrometría de masas: método B

- 20 Tiempo de retención Tr (min) = 3,93;

[M+H]⁺: m/z 427

Poder rotatorio: PR= -96,3+/-1,4; C=2,812 mg/0,5 ml de DMSO.

Ejemplo 40: (8S)-9-[2-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 25 A una disolución de 150 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 2, mL de tolueno se añaden 296 mg de hidruro de sodio en 2,5 mL de agua, 33 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 200 mg de 1-(2-bromoetil)-3-fluorobenceno. Después de una hora bajo irradiación de micro-ondas (potencia 100 Watts en aparato CEM discover) a 60°C, después una hora de nuevo a 60°C y dos veces seis horas a 70°C, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La mezcla resultante se lava con agua. La fase orgánica
- 30

se separa, después se concentra a sequedad a presión reducida. Después de la purificación por HPLC/MS preparativa del residuo obtenido (Método D), se obtienen 43 mg de (8S)-9-[2-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, cuyas características son las siguientes :

5 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,87 a 2,05 (m, 1 H); 2,29 a 2,38 (m, 1 H); 2,82 a 3,24 (m, 3 H); 3,38 a 3,50 (m, 5 H); 3,60 a 3,66 (m, 4 H); 4,11 a 4,25 (m, 2 H); 4,50 a 4,69 (m, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 6,96 a 7,15 (m, 3 H); 7,28 a 7,41 (m, 1 H);

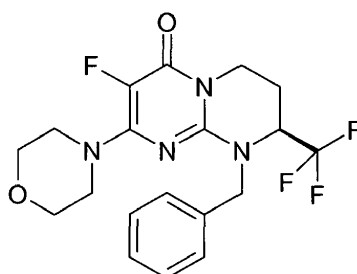
Espectrometría de masas: método B

Tiempo de retención Tr (min) = 4,10;

[M+H]⁺: m/z 427

10 Ejemplo 41: (8S)-9-bencil-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Quiral



Etapa e :

15 A una suspensión de 1 g de (8S)-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 11,8 mL de acetonitrilo se añaden 4 g de carbonato de cesio y 796 mg de bromuro de bencilo. Después de una noche de agitación a una temperatura próxima de 20°C, la suspensión obtenida se filtra y el filtrado resultante se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo oleoso amarillo se purifica en columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / MeOH 98/02). Las fracciones de interés se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recoge en óxido de dietilo, después se escurre y se seca a vacío. Se obtienen así 600 mg de

20 (8S)-9-bencil-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo blanco, cuyas características son las siguientes :

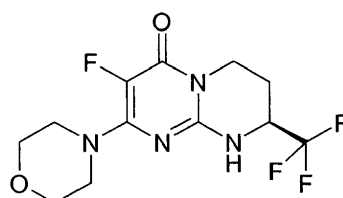
Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,17 a 2,30 (m, 1 H); 2,39 a 2,46 (m, 1 H); 3,31 a 3,52 (m, 9 H); 4,23 (m, 1 H); 4,55 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 4,61 a 4,73 (m, 1 H); 5,13 (d, J = 16,1 Hz, 1 H); 7,20 a 7,26 (m, 3 H); 7,28 a 7,36 (m, 2 H);

Espectrometría de masas: método B

25 Tiempo de retención Tr (min) = 4,01;

[M+H]⁺: m/z 413

Etapa d : (8S)-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



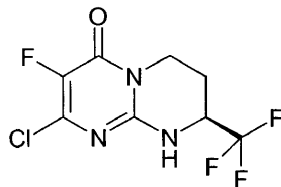
30 El producto se puede preparar según el modo operativo descrito en el ejemplo 16, etapa b, pero a partir de 1 g de (8S)-2-cloro-3-fluoro-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 5 mL de acetonitrilo y 1,6 mL de morfolina. Después de una noche a 65°C, se obtienen 1,1 g de (8S)-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo color beis, cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de masas: Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,56;

[M+H]⁺: m/z 323; [M-H]⁻: m/z 321

Etapa c : (8S)-3-fluoro-2-cloro-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 5 La separación de los enantiómeros de (8R,8S)-2-cloro-3-fluoro-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona se realiza por cromatografía quiral (Chiralpak AD 20µm 80X350 mm 250ml/min 254nm ;

5% EtOH 5% MeOH 90% heptano +0.1% TEA), a partir de 6,8 g de una mezcla racémica.

El enantiómero dextrógiro se concentra para obtener 3,13 g de (8S)-2-cloro-3-fluoro-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

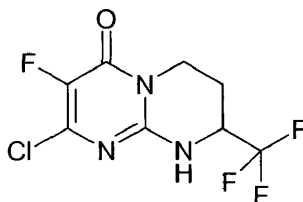
- 10 Espectrometría de masas: Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,62;

[M+H]⁺: m/z 272; [M-H]⁻: m/z 270

Poder rotatorio: PR= +19,6+/-0,6; C = 2,488mg/0,5ML CH₃OH.

Etapa b : (8R, 8S)-2-cloro-3-fluoro-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



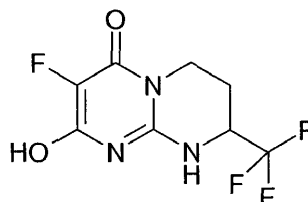
- 15 A una disolución de 6,5 g de (8R, 8S)-3-fluoro-2-hidroxi-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 20 mL de 1,2-dicloroetano se añaden 8 mL de tricloruro de fósforo. Después de 4 horas de agitación a una temperatura de 65°C y retorno a una temperatura próxima a 20°C, la mezcla de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluye en 150 mL de acetato de etilo y 10 mL de agua helada. A una temperatura comprendida entre 0°C y 10°C, se añade una disolución concentrada de hidróxido de sodio hasta la obtención de un pH comprendido entre 6 y 7. El sólido formado se filtra para dar 3,5 g de un sólido color beis S1. El filtrado se decanta y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de la purificación del residuo en columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / MeOH 97/03), se obtienen 3,3 g de un sólido amarillo pálido S2. Los dos sólidos S1 y S2 se reúnen para dar 6,8 g de (8R, 8S)-2-cloro-3-fluoro-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo amarillo pálido cuyas características son las siguientes :

Espectrometría de masas: Método B

Tiempo de retención Tr (min) = 2,90;

[M+H]⁺: m/z 272; [M-H]⁻: m/z 270

- 30 Etapa a: (8R, 8S)-3-fluoro-2-hidroxi-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



A una suspensión de 7 g de clorhidrato de 6-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-amina (ejemplo 1, fase a) en 35 mL de fluoro propanodiyodato de dimetilo se añaden 5,6 g de metilato de sodio. Después de 3 horas de agitación de la suspensión a una temperatura de 100°C, el medio obtenido se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recoge en óxido de dietilo, después se filtra con succión en vacío. El sólido obtenido se recoge en 14 mL de agua y la mezcla resultante se enfría en hielo antes de la acidificación hasta pH 5-6 por adición de ácido clorhídrico concentrado (25%). Al cabo de 2 horas de agitación a una temperatura de 0°C y después de una noche a una temperatura próxima a 20°C, la suspensión se filtra y después el sólido se filtra con succión y se seca en vacío sobre P₂O₅. Se obtienen 6,5 g de (8R, 8S)-3-fluoro-2-hidroxi-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirrido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un polvo amarillo, cuyas características son las siguientes :

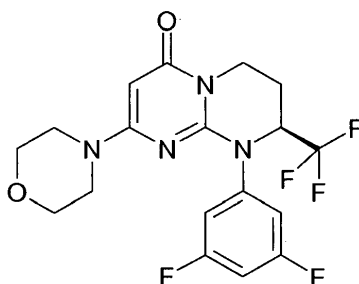
10 Espectrometría de masas: Método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,28;

[M+H]⁺: m/z 254; [M-H]⁻: m/z 252

Ejemplo 42: (8S)-9-(3,5-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Quiral



15 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 12, pero a partir de 250 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 276 mg de 1,3-difluoro-5-yodobenceno, 349 mg de fosfato de tripotasio, 156 mg de yoduro de cobre y 93 mg de (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina. Después de 1 hora a 150°C bajo radiación de micro-ondas y purificación en columna de sílice de la mezcla de reacción (gradiente de elución de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 98/02), se obtienen 91 mg de (8S)-9-(3,5-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un merengue ocre, cuyas características son las siguientes :

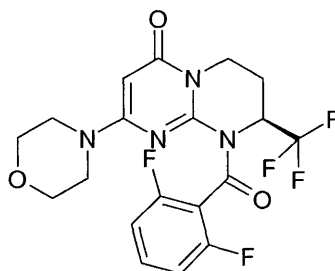
20 Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,45 (m, 2 H); 3,07 a 3,16 (m, 4 H); 3,32 a 3,37 (m, 1 H); 3,45 a 3,55 (m, 4 H); 4,36 (m, 1 H); 5,01 (m, 1 H); 5,04 (s, 1 H); 7,18 a 7,34 (m, 3 H);

25 Espectrometría de masas: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,95

[M+H]⁺: m/z 417; [M-H+CO₂H]⁻: m/z 461

Ejemplo 43: (8S)-9-[(2,6-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



30 El producto se prepara siguiendo el modo de operación descrito en el ejemplo 18, a partir de 300 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), de 47 mg de hidruro de sodio y de 174 mg de cloruro de 2,6-difluorobenzoylo en 4 mL de tetrahidrofurano. Después de tres purificaciones sucesivas por cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH ; gradiente de 100/0 a 98/02 después 98/1 y 98/2),

se obtienen 22 mg de (8S)-9-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de un sólido blanco, cuyas características son las siguientes :

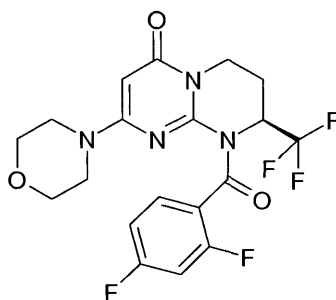
Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,06 a 2,23 (m, 1 H); 2,69 a 2,79 (m, 1 H); 2,91 (m, 2 H); 3,06 (m, 2 H); 3,18 a 3,34 (m parcialmente enmascarado, 1 H); 3,37 a 3,50 (m, 4 H); 4,52 a 4,61 (m, 1 H); 5,23 (s, 1 H); 5,62 a 5,86 (m, 1 H); 7,04 a 7,35 (m, 2 H); 7,50 a 7,67 (m, 1 H);

Espectrometría de masas: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,93

[M+H]⁺: m/z 445

Ejemplo 44: (8S)-9-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 18, a partir de 300 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 47 mg de hidruro de sodio y 174 mg de cloruro de 2,4-difluorobenoilo en 4 mL de tetrahidrofurano. Después de dos purificaciones sucesivas por cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/meOH gradiente de 100/0 a 98/02 después 98/01), se obtienen 24 mg de (8S)-9-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de una laca incolora, cuyas características son las siguientes :

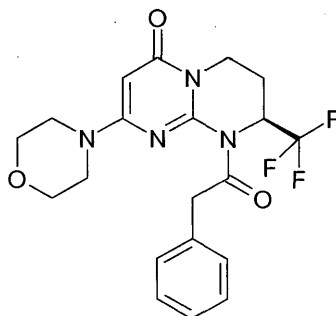
Espectro RMN 1H (400MHz) : 2,20 (m, 1 H); 2,67 a 2,77 (m, 1 H); 2,81 a 2,91 (m, 2 H); 3,03 (m, 2 H); 3,24 a 3,45 (m parcialmente enmascarado, 2 H); 3,37 a 3,46 (m, 2 H); 3,52 (m, 1 H); 4,30 a 4,48 (m, 1 H); 5,21 (s, 1 H); 5,53 a 5,67 (m, 1 H); 7,18 (dt, J=2,5 y 8,6 Hz, 1 H); 7,35 (ddd, J=2,5 y 9,3 y 11,2 Hz, 1 H); 7,61 a 7,71 (m, 1 H);

Espectrometría de masas: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,94;

[M+H]⁺: m/z 445

Ejemplo 45: (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilacetil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 18, a partir de 300 mg de (8S)-2-morfolin-4-il-8-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (ejemplo 1e), 47 mg de hidruro de sodio y 152 mg de cloruro de fenilacetilo en 4 mL de tetrahidrofurano. Después de dos purificaciones sucesivas por cromatografía en sílice (eluyente: CH₂Cl₂/meOH gradiente de 100/0 a 98/02 después CH₂Cl₂/AcOEt 95/05), se obtienen 12 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilacetil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona, en forma de una laca incolora, cuyas características son las siguientes :

Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,91 (m, 1 H); 2,59 a 2,69 (m, 1 H); 2,88 (m, 1 H); 3,33 a 3,45 (m, 4 H); 3,60 (m, 4 H); 4,07 (d, J = 16,0 Hz, 1 H); 4,16 (d, J = 16,0 Hz, 1 H); 4,43 a 4,52 (m, 1 H); 5,30 (s, 1 H); 5,48 a 5,61 (m, 1 H); 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2 H); 7,17 a 7,23 (t, J=7,7 Hz, 1 H); 7,28 (t, J=7,7 Hz, 2 H)

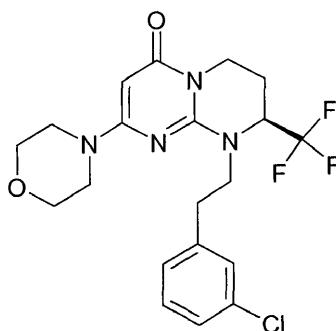
Espectrometría de masas: método A

Tiempo de retención Tr (min) = 0,99;

[M+H]⁺: m/z 423;

[M-H]⁻: m/z 421; pico base: m/z 303

- 5 Ejemplo 46: (8S)-9-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona



- 10 El producto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 40, a partir de 150 mg de (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 2,5 mL de tolueno, se añaden 296 mg de hidróxido de sodio en 2,5 mL de agua, 33 mg de hidrógenosulfato de tetrabutilamonio y 216 mg de 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno. Después, 44 horas a 60°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentran a sequedad a presión reducida y el residuo se purifica por HPLC/MS preparativa (Método D). Se obtienen así 42 mg de (8S)-9-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona cuyas características son las siguientes:

- 15 Espectro RMN 1H (400MHz) : 1,91 a 2,05 (m, 1 H); 2,34 (m, 1 H); 2,81 a 2,92 (m, 1 H); 2,94 a 3,04 (m, 1 H); 3,17 (m, 1 H); 3,38 a 3,50 (m, 5 H); 3,65 (m, 4 H); 4,09 a 4,22 (m, 2 H); 4,57 a 4,71 (m, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,25 a 7,38 (m, 3 H);

Espectrometría de masas: método A

- 20 Tiempo de retención Tr (min) = 1,03

[M+H]⁺: m/z 443; [M-H+CO2H]⁻: m/z 487

Ejemplo 47: composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

Producto del ejemplo 1	0,2 g
Excipiente para un comprimido terminado de	1 g
(detalle del excipiente: lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).	

- 25 El ejemplo 1 se elige como ejemplo de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación si se desea con otros productos de fórmula (I) según la presente invención y especialmente en ejemplos en la presente solicitud, entre los ejemplos 2 a 46 y 48 a 56

- 30 Los productos de la tabla a continuación que son productos de fórmula (I) tal como se definen anteriormente y constituyen los ejemplos 48 a 56 de la presente invención. Estos productos de 48 a 56 se preparan como se indica anteriormente en la parte experimental.

Ejemplo	Nombre	Espectrometría de masas: Método E	
		Tr (min)	[M+H] ⁺ :m/z
Ejemplo 48	9-((R)-2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-hidroxi-etil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0.83	m/z 481
Ejemplo 49	9-[(S)-2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0.63	m/z 441
Ejemplo 50	2-Dimetilamino-N-{3-[(S)-1-hidroxi-2-((S)-8-morfolin-4-il-6-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-il)-etil]-fenil}-acetamida	0.51	m/z 525
Ejemplo 51	9-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0.74	m/z 455
Ejemplo 52	9-[(S)-2-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0.76	m/z 473
Ejemplo 53	9-[(S)-2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0,81	m/z 489
Ejemplo 54	9-[(S)-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0.78	m/z 489
Ejemplo 55	9-(2-Hidroxi-3-fenil-propil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0.74	m/z 439
Ejemplo 56	9-[2-(4-Hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	0.68	m/z 425

Parte farmacológica:

Protocolos experimentales

Procedimientos experimentales in vitro

- 5 La actividad inhibidora de las moléculas en la fosforilación de AKT se mide bien por transferencia western por la técnica descrita más adelante o bien por la técnica de detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso Scale Discovery descrita igualmente más adelante. Se ha demostrado sobre un conjunto de moléculas, que 2 técnicas dan resultados compatibles.
- 10 Estudio de la expresión de pAKT en células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida por western blotting (ensayo A):
- Este ensayo se basa en la medición de la expresión de la proteína AKT fosforilada en la serina 473. La fosforilación de AKT (pAKT) se mide por transferencia western en la línea de carcinoma de próstata humano PC3 (ATCC CRL-1435), utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente pAKT-S473.
- 15 El día 1, las células PC3 se insemnan en placas de 6 pocillos (TPP, # 92006) a la concentración de 0,8x10⁶ células/pocillo en 1800 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene 10% de suero de ternera fetal (SVF Gibco, #10500-056) y 1% de glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), y se incuban a 37°C, 5% CO₂, durante una noche.
- 20 El día 2, las células se incuban en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2 horas a 37°C en presencia de 5% CO₂. Las moléculas diluidas en sulfóxido de dimetilo (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una disolución madre concentrada 10 veces, siendo el porcentaje final de DMSO un 0,1%. Las moléculas se ensayan o bien a una sola concentración inferior o igual a 10µM, o bien a concentraciones crecientes en una gama que se puede extender al menos de 1nM a 10µM.

- Después de esta incubación, las células se lisan para la preparación de las proteínas. Después de la aspiración del medio de cultivo, las células se aclaran con 1ml de PBS (DPBS Gibco, #14190-094), se recuperan por raspado en 200µl de tampón HNTG completo y transferencia a placas de 96 pocillos (Greiner #651201), y se lisan durante 1h sobre hielo. El tampón HNTG se compone de la mezcla siguiente: Hepes 50 mM, NaCl 150 mM, Triton 1%, glicerol 10%, con adición extemporánea de un comprimido de Protease Inhibitor Cocktail Mini (Roche 1836153) y de un comprimido de Phosphatase Inhibitor Cocktail (Roche104906837001) para 10ml de tampón.
- 5 El lisado se centrifuga 10min a 6000 rpm. Se recuperan 155µl de sobrenadante. 150 µl se incuban para la desnaturalización durante 5min a 95°C en presencia de tampón NuPAGE LDS Sample Buffer 4X diluido 4 veces (Ref InVitrogen NP0007) y de NuPAGE Sample Reducing Agent 10X diluido 10 veces (Ref InVitrogen NP0009). A continuación, estas muestras se congelan a -20°C. Se dosifican 5 µl por la técnica microBCA según la ficha técnica del MicroBCA Proteine Assay Kit (Pierce #23235).
- 10 Para la separación de las proteínas, se depositan 20µg de proteínas sobre gel NU-PAGE 4-12% Bis Tris Gel 12 pocillos (Ref InVitrogen NP0322BOX) y la migración se efectúa durante 1h30 en tampón de migración NU-PAGE MOPS SDS Running Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0001), a 150 Volt.
- 15 El gel se transfiere a continuación sobre una membrana Invitrolon PVDF (Invitrogen #LC2007) previamente permeabilizada algunos segundos en etanol (Ethanol Fischer Scientific #E/0600DF/15).
- La transferencia se efectúa en una cuba Biorad a 30 voltios durante la noche o a 60 voltios durante 3 horas, en presencia de tampón de transferencia NUPAGE Transfer Buffer 20X diluido 20 veces (Ref InVitrogen NP0006).
- 20 A continuación, la membrana se satura en disolución de saturación, constituida por TBS (Tris Buffer Saline 10x, Sigma #T5912 Sigma, diluida 10 veces), Tween 20 0,1% (#P5927 Sigma) y BSA 3% (Bovine Albumin Serum Fraction V, Sigma #A4503), durante 6h después de una transferencia de una noche de duración o bien durante 1h después de una transferencia de una duración de 3 h.
- 25 Los anticuerpos primarios se diluyen a 1/1.000 para el anticuerpo anti-fosfo AKT-Ser473 (193H2, monoclonal de conejo, cat#4058 de Cell Signaling Technology) Abcam), en disolución de saturación compuesta por PBS, Tween 20 0,1%, BSA 3%, y se pone con agitación durante la noche a 4°C.
- Antes de la hibridación de los anticuerpos secundarios se efectúan dos aclarados de 5 min en disolución de lavado constituida por TBS, Tween 20 0,1%.
- Los anticuerpos secundarios se diluyen a 1/10000 para el anticuerpo conejo anti-ratón IgG HRP (W402 Promega), y a 1/10000 para el anticuerpo Cabra anti-Conejo IgG HRP (W401 Promega) en disolución de saturación, después se dejan en agitación durante 1h a temperatura ambiente.
- 30 Se efectúan dos aclarados de 30 min en disolución de lavado y después un aclarado de 5 min con H2O para elimina el Tween 20 restante.
- La disolución de revelado se prepara volumen a volumen según la ficha técnica del Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus (Western Lightning Chemiluminescence Reagent Plus Perkin Elmer #NEL104).
- 35 La membrana se dispone durante 1 min en la disolución de revelado, se escurre, se inserta entre dos transparentes y después se dispone en el aparato de medición para la lectura de la luminiscencia y la cuantificación de la señal. La lectura de la luminiscencia se efectúa con el aparato FujiFilm (ensayo Ray).
- 40 El aparato FUJI mide la señal total de luminiscencia obtenida (AU) para cada banda seleccionada. Después se sustraer el ruido de fondo (BG) proporcional al tamaño de la banda seleccionada (Area), ruido de fondo calculado a partir de una banda de ruido de fondo específico, con objeto de obtener la señal específica (AU-BG) para cada banda. La banda obtenida en ausencia de producto y en presencia de 0,1% de DMSO se considera como el 100 % de señal. El programa informático calcula el % de actividad específica (Ratio) obtenido para cada banda seleccionada en función de este 100 % de señal. El cálculo del porcentaje de inhibición se hace para cada concentración según la fórmula (100% - Relación).
- 45 2 experiencias independientes permiten calcular la media de los porcentajes de inhibición obtenidos a una concentración dada para los productos ensayados únicamente a una concentración.
- Llegado el caso, la actividad de los productos se traduce en CI50 aproximado, obtenido a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representan la dosis que da 50% de inhibición específica (CI50 absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI50.
- 50 Estudio de la expresión de pAKT en células humanas PC3 de carcinoma de próstata medida por la técnica de Detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso Scale Discovery (Ensayo B):
- Este ensayo se basa en la medida de la expresión de la proteína AKT fosforilada en la serina 473 (P-AKT-S473), en la línea de carcinoma de próstata humano PC3, por la técnica basada en un inmuno-ensayo en sándwich utilizando

- el kit de Detección MSD Multi-spot Biomarker de Meso Scale Discovery: kits fosfo-Akt (Ser473) en lisado de células completas (#K151CAD) o fosfo-Akt (Ser473)/Akt Total en lisado de células completas (#K151OOD). El anticuerpo primario específico de P-AKT-S473 (Kit #K151CAD) se dispone en capa sobre un electrodo en cada pocillo de las placas de 96 pocillos del kit MSD : después de la adición de un lisado de proteínas a cada pocillo, el revelado de la señal se hace por adición de un anticuerpo secundario de detección, marcado con un compuesto electroquimioluminiscente. El procedimiento seguido es el descrito en el kit.
- El día 1, las células PC3 se inseminan en placas de 96 pocillos (TPP, # 92096) a la concentración de 35000x106 células/pocillo en 200 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene 10% de suero de ternera fetal (SVF Gibco, #10500-056) y 1% de glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), y se incuban a 37°C, 5% CO2, durante una noche.
- El día 2, las células se incuban en presencia o no de los productos a ensayar durante 1 a 2 horas a 37°C, en presencia de 5% de CO2. Las moléculas diluidas en sulfóxido de dimetilo (DMSO Sigma #D2650), se añaden a partir de una disolución madre concentrada 20 veces, siendo el porcentaje final de DMSO un 0,1%. Las moléculas se ensayan o bien a una sola concentración inferior o igual a 10µM, o bien a concentraciones crecientes en una gama que se puede extender al menos de 1nM a 10µM.
- Después de esta incubación, las células se lisan para la preparación de las proteínas. Para ello, después de la aspiración del medio de cultivo, se añaden a los pocillos 50µl de tampón de lisis Tris Lysis Buffer completo del kit MSD, el cual contiene las soluciones de los inhibidores de proteasas y fosfatasas, y las células son lisadas durante 1h a 4°C bajo agitación. En esta fase las placas que contienen los lisados pueden congelarse a -20°C o a -80°C.
- Los pocillos de las placas de 96 pocillos del kit MSD se saturan durante 1h a temperatura ambiente con la disolución del kit MSD. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Los lisados preparados anteriormente se transfieren a las placas Multi-spot de 96 pocillos del kit MSD y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, bajo agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden a los pocillos 25 µl de la disolución de anticuerpo de detección sulfo-tag MSD, y se incuban durante 1h a temperatura ambiente, bajo agitación. Se efectúan cuatro lavados con 150µl de disolución de lavado Tris Wash Buffer del kit MSD. Se añaden a los pocillos 150µl de tampón de revelado Read Buffer del kit MSD, y las placas se leen inmediatamente con un instrumento S12400 de Meso Scale Discovery.
- El aparato mide una señal para cada pocillo. Los pocillos sin células y que contienen el tampón de lisis sirven para determinar el ruido de fondo que será sustraído de todas las medidas (min). Los pocillos que contienen células en ausencia de producto y en presencia de 0,1 % de DMSO se consideran como el 100 % de señal (máx). El cálculo del porcentaje de inhibición se hace para cada concentración de producto ensayado según la fórmula siguiente: $(1 - ((\text{ensayo} - \text{min}) / (\text{máx} - \text{min}))) \times 100$.
- La actividad del producto se traduce en CI50, obtenido a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representan la dosis que da 50 % de inhibición específica (CI50 absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI50.
- La actividad inhibidora de las moléculas sobre la autofagia se mide por la translocación de la proteínas LC3 del citoplasma frente a los autofagosomas. Para ello las células Hela se han transfectado con un vector que codifica la proteína quimérica GFP-LC3. Se ha seleccionado un clon Hela que expresa la proteína GFP-LC3 de manera estable. La translocación de la proteína LC3 se determina midiendo el número de células que presentan granulaciones de LC3 después de un estrés metabólico, con ayuda de un citómetro de análisis automático de imágenes iCyte (Compucyte)
- Estudio de la translocación de la proteína LC3 en células humanas Hela medida por citómetro de análisis de imágenes (Ensayo C):
- El día 1, las células Hela GFP-LC3 se siembran en placas de 96 pocillos revestidas de poli D lisina (Greiner # 655946) a la concentración de 15000 células/pocillo en 200 µl de medio DMEM (DMEM Gibco #11960-044) que contiene 10% de suero de ternera fetal (SVF Gibco, #10500-056) y 1% Glutamina (L-Glu Gibco #25030-024), y se incuban a 37°C, 5% CO2, durante una noche.
- El día 2, las células se lavan dos veces con EBSS (Sigma#E3024).. las células se incuban a continuación en EBSS, 10µM de hidroxiclороquina y los productos que se van a ensayar durante 2h a 37°C en presencia de 5% CO2. Las moléculas se diluyen en sulfóxido de dimetilo (DMSO Sigma #D2650). Siendo el porcentaje de DMSO final de 0,1%. Las moléculas se ensayan a concentraciones crecientes en una gama que se puede extender de 10 nM a 1µM.
- Después de esta incubación, las células se fijan con paraformaldehído al 4% (Sigma#HT501128 4L) durante 10 min. Las células se lavan a continuación 2 veces con PBS, después los núcleos se colorean con 2 µg/ml de Hoechst 33342 (Invitrogen#H3570). Las placas de 96 pocillos se leen a continuación con el citómetro de análisis de imagen iCyte (Compucyte). El analizador cuantifica el número de células que presentan granulaciones de LC3. Se considera una célula positiva cuando presenta al menos 4 granulaciones de LC3. El porcentaje de células que presentan más de 4 granulaciones se calcula con relación al número total de células.

ES 2 487 623 T3

La actividad del producto se traduce en CI50, obtenido a partir de una curva dosis-respuesta de diferentes concentraciones ensayadas y que representan la dosis que da 50 % de inhibición específica (CI50 absoluta). 2 experimentos independientes permiten calcular la media de las CI50.

5 Los resultados obtenidos para los productos en los ejemplos en la parte experimental se indican en la tabla de resultados farmacológicos siguiente :

Tabla 1 de resultados farmacológicos :

Ejemplo	Ensayo A*	Ensayo B *	Ensayo C *
Ejemplo 1	15		11
Ejemplo 2	315		16
Ejemplo 3	15		20
Ejemplo 4	265		569
Ejemplo 5	10	1	7
Ejemplo 6		23	310
Ejemplo 7		1	5
Ejemplo 8	75		462
Ejemplo 9	676		
Ejemplo 10	357		249
Ejemplo 11		46	319
Ejemplo 12	6596		441
Ejemplo 13		25	632
Ejemplo 14		15	337
Ejemplo 15	2715	7	>1.000
Ejemplo 16	41		187
Ejemplo 17	350		119
Ejemplo 18	335		>1.000
Ejemplo 19		39	>1000
Ejemplo 20	60		>1.000
Ejemplo 21		24	157
Ejemplo 22		23	785
Ejemplo 23		24	663
Ejemplo 24		9	103

ES 2 487 623 T3

Ejemplo	Ensayo A*	Ensayo B *	Ensayo C *
Ejemplo 25		7	38
Ejemplo 26		18	270
Ejemplo 27		10	363
Ejemplo 28		33	>10.000
Ejemplo 29		22	>1.000
Ejemplo 30		43	212
Ejemplo 31		150	557
Ejemplo 32		33	780
Ejemplo 33		24	221
Ejemplo 34		22	35
Ejemplo 35		20	650
Ejemplo 36		18	157
Ejemplo 37		18	270
Ejemplo 38		2	167
Ejemplo 39		5	237
Ejemplo 40		3	82
Ejemplo 41		4	192
Ejemplo 42		20	310
Ejemplo 43		16	986
Ejemplo 44		108	>1.000
Ejemplo 45		14	>1.000
Ejemplo 46		4	16
* Ensayos A ,B y C : CI50 (nM)			

Ensayo de actividad anti-palúdica

Los ensayos de actividad antipalúdica se han efectuado según el micrométodo radioactivo de Desjardins (R.E. Desjardins, C.J. Canfield, J.D. Haynes, J.D. Chulay, Antimicrob. Agents Chemother., 1979, 16, 710-718). Los ensayos se realizan en microplacas de 96 pocillos (Placas de Ensayo Ref. 92696, Techno Plastic Products Ag, Zollstrasse 155, CH-8219 Trasadingen). Las cepas de *P. falciparum* se cultivan en disoluciones de RPMI 1640 complementado con 5 % de suero humano con un hematocrito de 2 % y una parasitemia de 1,5 %. Para cada ensayo, los parásitos se incuban con concentraciones elegidas de fármacos durante 48 h a 37 °C en atmósfera húmeda y a 5 % de CO₂. La artemisinina, el artesunato, así como el difosfato de cloroquina se utilizan como

5 moléculas de referencia. La primera dilución del fármaco se realiza a 1 mg/mL en sulfóxido de dimetilo. La escala de diluciones de las soluciones hijas sucesivas se realiza igualmente en sulfóxido de dimetilo. Cada dilución hija se diluye a continuación a 1/50 en RPMI 1640 complementado con 5 % de suero humano, siendo realizado el conjunto de las diluciones a 37 °C. Estas diluciones se añaden a continuación a los parásitos en cultivo en las microplacas. Después de la adición del fármaco, los parásitos se cultivan en RPMI 1640 con 5 % de suero humano y con 1 % de sulfóxido de dimetilo. El crecimiento de los parásitos se mide por la incorporación de la hipoxantina tritiada (añadida 24 h después del comienzo de la exposición al fármaco) en comparación con la incorporación en ausencia de fármaco.

10 La actividad del producto se traduce en % de inhibición del crecimiento de *P. falciparum* (altamente resistente a la cloroquina cepa Fcm29-Cameroun) a 1 µM y 0,1 µM en un ensayo in vitro que utiliza eritrocitos humanos infectados.

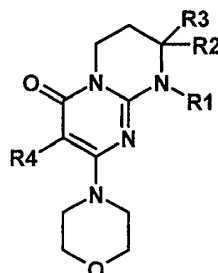
Los resultados obtenidos para los productos de los ejemplos en la parte experimental se proporcionan en la tabla 2 de resultados farmacológicos siguiente:

Tabla 2 de resultados farmacológicos :

Ejemplo	<i>P. falciparum</i> % inhibición 1 µM	<i>P. falciparum</i> % inhibición 0,1 µM
Ejemplo 1	99	79
Ejemplo 4	97	19
Ejemplo 5	92	97
Ejemplo 12	59	/
Ejemplo 13	52	/
Ejemplo 24	100	40
Ejemplo 27	36	/
Ejemplo 48	96	89
Ejemplo 49	99	81
Ejemplo 50	99	79
Ejemplo 51	99	75
Ejemplo 52	99	75
Ejemplo 53	99	75
Ejemplo 54	99	83
Ejemplo 55	93	81
Ejemplo 56	99	94

REIVINDICACIONES

1. Productos de fórmula (I):



en la que:

- 5 R1 representa un radical -L-arilo o -L-heteroarilo, tal que L representa :
- o bien simple enlace,
 - bien un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo,
 - o bien un grupo CO o -CO-Alk- ;
- 10 bien un grupo L'-X donde L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre ;
- 15 estando los radicales arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, CN, nitro, -COOH, -COOalk, -NRxRy, -CONRxRy, -NRxCORy, -NRxCO2Rz, -CORy, alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
- estando estos últimos radicales alcoxi, fenoxi, alquiltio, alquilo y heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y NRvRw ;
- pudiendo contener además los radicales heterocicloalquilo y heteroarilo un radical oxo;
- 20 R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo ;
- R3 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno ;
- R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno ;
- 25 siendo NRxRy tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, NRvRw y heterocicloalquilo ; o bien Rx y Ry forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;
- 30 siendo NRvRw tal que Rv representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Rw representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi y heterocicloalquilo; o bien Rv y Rw forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, NH y N-alquilo, estando este radical cíclico eventualmente sustituido;
- 35 los radicales cíclicos que pueden formar Rx y Ry o Rv y Rw respectivamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo, hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHalk y N(alk)2 ;
- Rz representa los valores de Ry a excepción de hidrógeno ;
- Rx, Ry y Rz en los radicales -NRxCORy, -CORy y NRxCO2Rz se eligen entre los significados indicados más arriba para Rx, Ry y Rz ;

todos los radicales alquilo (alk), alcoxi y alquiltio anteriores son lineales o ramificados y contienen de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5

2. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1 en la que :

R1 representa un radical -L-fenilo o -L-heteroarilo, tal que L representa :

o bien simple enlace,

10

bien un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido con un radical hidroxilo,

o bien un grupo CO o -CO-Alk- ;

bien un grupo L'-X donde L' representa un radical alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y X un átomo de oxígeno o de azufre ;

estando los radicales fenilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o

15

varios radicales idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales -NRxRy, alcoxi y alquilo;

estando estos últimos radicales alcoxi y alquilo ellos mismos opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno ;

R2 representa un radical alquilo ;

20

R3 representa un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno ;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor ;

NRxRy es tal que Rx representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y Ry representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo; bien Rx y

Ry forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical morfolino;

25

siendo todos los radicales alquilo (alk) o alcoxi anteriores lineales o ramificados y comprendiendo de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

30

3. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que responden a las fórmulas siguientes :

- (8S)-9-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- 9-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2-feniletíl)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

35

- (8S)-9-bencil-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-9-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

40

- (8S)-9-[(2S)-2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-[(1R)-1-feniletíl]-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-9-[1-(4-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

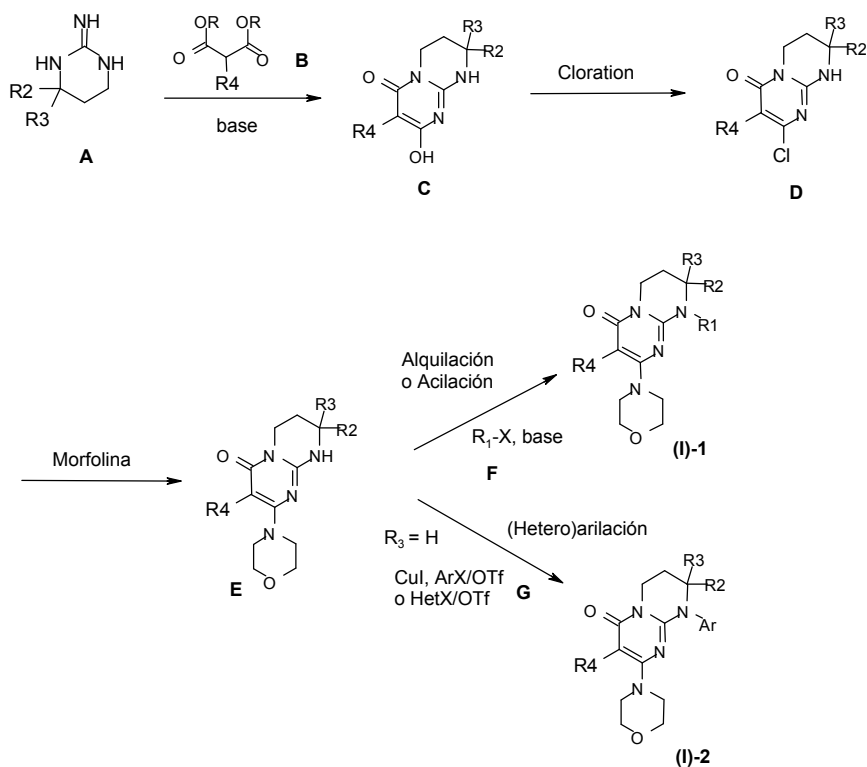
- (8S)-9-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R)-1-(4-bromofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 5 - (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-fenil-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(2-fluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 10 - (8S)-9-(4-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilcarbonil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(piridin-3-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(piridin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 15 - (8S)-9-(2-clorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-fluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-metoxibencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 20 - (8S)-9-(4-metoxifenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(2-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3,5-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(2,4-difluorobencil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(2,3,4-trifluorobencil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 25 - (8S)-9-[(5-cloro-benzotiofen-3-il)metil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 30 - (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(3-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-(4-clorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-9-[4-trifluorometil]fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 35 - (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(1R o 1S)-1-(2-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[2-(3-fluorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-bencil-3-fluoro-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 40 - (8S)-9-(3,5-difluorofenil)-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

- (8S)-9-[(2,6-fluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-9-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- (8S)-2-(morfolin-4-il)-9-(fenilacetil)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 5 - (8S)-9-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(morfolin-4-il)-8-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-((R)-2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-hidroxi-etil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(S)-2-Hidroxi-2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 10 - 2-Dimetilamino-N-{3-[(S)-1-hidroxi-2-((S)-8-morfolin-4-il-6-oxo-2-trifluorometil-3,4-dihidro-2H,6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-il)-etil]-fenil}-acetamida
- 9-[(S)-2-Hidroxi-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 15 - 9-[(S)-2-(4-Fluoro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(S)-2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 9-[(S)-2-(2-Cloro-4-metoxi-fenil)-2-hidroxi-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona
- 20 - 9-(2-Hidroxi-3-fenil-propil)-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona 9-[2-(4-Hidroxi-fenil)-etil]-2-morfolin-4-il-8-(S)-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona

así como las sales por adición de ácidos minerales y orgánicos o de bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

- 25 4. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 1 tal como se define a continuación.

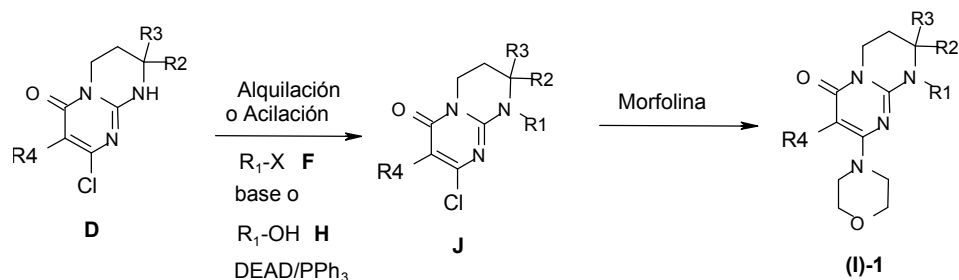
Esquema 1 :



en el cual los sustituyentes R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y en el cual R representa alquilo. X representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometilsulfoniloxi.

- 5 5. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tal como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 según el esquema 2 tal como se define a continuación.

Esquema 2 :



en el que los sustituyentes Ra, Rb, R y X tienen los significados indicados en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2. X representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometilsulfoniloxi.

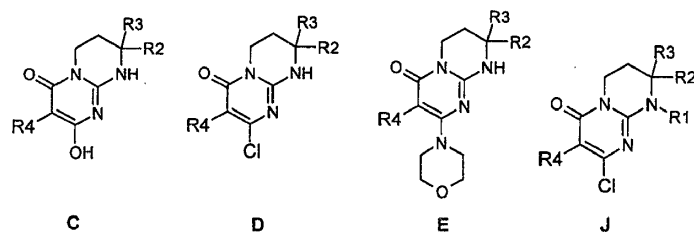
- 10 6. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

- 15 7. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 3, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos productos de fórmula (I).

8. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno al menos de los productos de fórmula (I) tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este producto y un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 20 9. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como inhibidores de fosforilación de AKT.

10. Como productos industriales, las sustancias intermedias de síntesis, de fórmulas C, D, E y J tales como las definidas en las reivindicaciones 4 y 5 anteriores y recordadas a continuación:



en las que R1, R2, R3 y R4 tienen las definiciones indicadas en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

- 25 11. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres.

12. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

- 30 13. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

14. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis.

- 35 15. Productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior para su utilización para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovarios, de colon, de la próstata, de endometrio, de pulmón, glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vejiga, de mama, en melanomas, en tumores

hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres óseos y de páncreas, en los hamartomas.

16. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para la quimioterapia de cánceres.

5 17. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para la quimioterapia de cánceres, solos o en asociación.

18. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la prevención o el tratamiento de enfermedades lisosomales.

10 19. Productos de fórmula (I) según la reivindicación anterior para la prevención o el tratamiento de la glucogénesis de tipo II o la enfermedad de Pompe.

20. Productos tal como los definidos en la reivindicación 18, caracterizados por que se utilizan solos o en asociación.

21. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización para el tratamiento de enfermedades parasitarias.

15 22. Productos según la reivindicación anterior para la prevención o el tratamiento de la malaria, la enfermedad del sueño, la enfermedad de Chagas, las leishmaniosis.