

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 502**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2010 E 10831804 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2390250**

54 Título: **Antagonistas de receptores de gonadoliberina, método de fabricación de los mismos, y composición farmacéutica que los contienen**

30 Prioridad:

20.11.2009 KR 20090112896

19.11.2010 KR 20100115345

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

28.10.2015

73 Titular/es:

**SK CHEMICALS CO., LTD. (100.0%)
600 Jeongja-dong Jangan-gu Suwon-si
Gyeonggi-do 440-300, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SEON MI;
LEE, MIN HEE;
KIM, JAE SUN;
JUNG, HOE CHUL;
LEE, SO YOUNG;
LEE, SOO MIN;
KIM, EUN JEONG;
PARK, EUI SUN;
PARK, SUNG HOON;
LEE, BONG YONG y
UM, KEY AN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 502 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de receptores de gonadoliberina, método de fabricación de los mismos, y composición farmacéutica que los contienen

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un antagonista del receptor de gonadoliberina (GnRH) (también conocida como luliberina), a un método de preparación del mismo, y a una composición farmacéutica que lo comprende.

Técnica antecedente

- 10 La gonadoliberina (GnRH) es un decapeptido sintetizado y liberado a partir de neuronas en el hipotálamo que actúa sobre sus propios receptores en la pituitaria anterior, dando cuenta de este modo de la biosíntesis y liberación de lutropina (LH) y folitropina (FSH). La lutropina controla la síntesis de esteroides en las gónadas masculinas y femeninas, mientras que la folitropina está implicada en la espermatogénesis en hombres y el desarrollo de folículos ováricos en mujeres. El control de GnRH, agonistas o antagonistas de GnRH han atraído una gran atención debido a su disponibilidad terapéutica en el tratamiento de enfermedades relacionadas con GnRH, particularmente cáncer de próstata, cáncer de mama, endometriosis, leiomioma, pubertad precoz, y en el tratamiento de esterilidad.

- 15 Los medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con las gonadotropinas usan péptidos que muestran antagonismo de receptores mediante dos mecanismos diferentes. En un mecanismo, actúan como agonistas del receptor de GnRH que interactúan con el receptor de gonadoliberina para provocar su respuesta biológica, que es la liberación de las hormonas de la pituitaria FSH y LH. Sin embargo, dos o tres semanas después de su administración continua, se logra un profundo efecto hipogonadal, por ejemplo el agotamiento de gonadotropinas, mediante la regulación del receptor por disminución. El mecanismo de inducción de superagonismo en una etapa temprana no puede evitar los efectos secundarios concomitantes iniciales.

- 20 Como alternativa, se han sugerido antagonistas del receptor de GnRH que ejercen efectos antagónicos directos. Cuando se administran, pueden disminuir inmediatamente el nivel de gonadotropinas sin ningún efecto secundario inicial. Sin embargo, sufren las desventajas de tener una biodisponibilidad relativamente baja en uso clínico, y de estimular la liberación de histamina. Ha habido informes de antagonistas peptidílicos que tienen una baja liberación de histamina, pero se deben de tomar mediante vías de administración parenterales, tales como inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, debido a su baja biodisponibilidad.

- 25 Solo recientemente se han sugerido compuestos no peptidílicos para superar las limitaciones de los antagonistas peptidílicos (véase Expert Opin. Ther. Patents 16(6): 733-751, 2006). Entre la técnica anterior adicional, los antagonistas de receptores de GnRH se describen en los documentos WO 03/011841 A1, WO 03/011293 A2, WO 03/013528 A1, WO 2005/007164 A1, WO 01/55119 A2, KR 2006-0052790 A, KR 2006-0038151 A, US 7.056.927 B2, así como en Jha, T. et al. QSAR Study On Some Orally Active Uracil Derivatives as Human Gonadotropin-Releasing-Hormone Receptor Antagonists. Internet Electronic Journal of Molecular Design, Vol. 7, 2008, 234-250. Los antagonistas del receptor de GnRH que contienen tiofeno y tiazol se describen en Rowbottom, M.W., et al. Synthesis and Structure Activity Relationships of Uracil Derived Human GnRH Receptor Antagonists: (R)-[2-(2-Amino)phenethyl]-1-(2,6-difluoro-benzyl)-6-methyluracils containing a substituted Thiophene or Thiazole at C-5. Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 14, 2004, 4967-4973. A pesar de muchos estudios en este campo, todavía existe la necesidad de antagonistas del receptor de GnRH de bajo peso molecular con buena biodisponibilidad. La presente invención gira alrededor de esta necesidad sustancial.

- 40 Descripción

Problema técnico

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que se pueden usar como un antagonista del receptor de GnRH.

- 45 El antagonista del receptor de GnRH de la presente invención es útil para el tratamiento de diversos síntomas relacionados con hormonas sexuales, incluyendo endometriosis, fibroides uterinos, poliquistosis ovárica, hipertriosis, pubertad precoz, neoplasia dependiente de esteroides gonadales (cáncer de próstata, cáncer de mama, y cáncer ovárico), adenoma de la pituitaria productora de gonadotropinas, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, y esterilidad (por ejemplo, técnicas reproductivas asistidas tales como fertilización in vitro). También, el compuesto de la presente invención se puede formular, en combinación con otros agentes activos, en una composición farmacéutica.

- 50 Solución técnica

La presente invención proporciona compuestos según la reivindicación 1 que son útiles como un antagonista del receptor de GnRH, así como composiciones farmacéuticas según las reivindicaciones 2 a 6 que se pueden usar en los tratamientos mencionados anteriormente.

En cuanto a la nomenclatura usada aquí, tiene los significados definidos a continuación:

El término “sustituido” quiere decir la sustitución con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo (C1-C10)amino, di-alquilo (C1-C10)amino, alquilo (C1-C10), alquilo (C3-C10) cíclico, alcoxi (C1-C10), alquilo (C1-C10)tio, halo-alquilo (C1-C10), arilo (C6-C12), aril (C6-C12)-alquilo (C1-C10), heteroarilo (C1-C20), heteroaril (C1-C20)-alquilo (C1-C10), heterociclo (C1-C20), heterociclo (C1-C20)-alquilo (C1-C10), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aNR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a;

R_a y R_b, que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-C10), halo-alquilo (C1-C10), alquilo (C3-C10) cíclico, arilo (C6-C12), aril (C6-C12)-alquilo (C1-C10), heteroarilo (C1-C20), heteroaril (C1-C20)-alquilo (C1-C10), heterociclo (C1-C20), heterociclo (C1-C20)-alquilo (C1-C10) o -(CH₂)₂C(=O)R_c;

R_c es hidroxilo, alquilo (C1-C10), alquilo (C3-C10) cíclico o alcoxi (C1-C10).

El término “alquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un hidrocarburo alifático, cíclico o no cíclico, saturado o no saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilos lineales saturados incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, y n-hexilo; isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, y isopentilo son representativos de alquilos ramificados saturados. Alquilo insaturado contiene uno o más dobles o triples enlaces entre átomos de carbono adyacentes (también denominado “alqueno” o “alquino”, respectivamente). Entre los alquenos lineales o ramificados están etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y 2,3-dimetil-2-butenilo; alquino lineal o ramificado puede estar representado por acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-penteno, 2-penteno, y 3-metil-1-butenilo.

La expresión “alquilo cíclico”, usada solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un sistema anular carbocíclico no aromático, saturado o insaturado, que contiene un resto hidrocarbonado que tiene al menos 3 hasta 10 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo cíclico saturado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; ejemplos de alquilo cíclico insaturado incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo. Alquilo cíclico se denomina también alternativamente “homociclo” o “anillo homocíclico” en la memoria descriptiva de la presente invención.

El término “arilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical carbocíclico aromático tal como fenilo o naftilo.

El término “arilalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical alquilo que tiene al menos un grupo arilo como sustituyente, tal como bencilo, -(CH₂)₂fenilo, -(CH₂)₃fenilo, y -CH(fenilo)₂.

El término “heteroarilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros, que comprende por lo menos un heteroátomo seleccionado de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y por lo menos un átomo de carbono, que tiene carácter aromático, que pueden ser de un sistema anular mono- o bicíclico. Ejemplos representativos de heteroarilo incluyen furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiozolilo, benzotiozolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

El término “heteroarilalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical alquilo que tiene por al menos un grupo heteroarilo como sustituyente, tal como -CH₂ piridinilo, y -CH₂ pirimidinilo.

El término “heterociclo” (también denominado “anillo heterocíclico”) se refiere a un anillo heterocíclico, monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 10 miembros, que está saturado, insaturado, o es aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los que cualquiera de los heterociclos anteriores están fusionados a un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido vía cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se han definido anteriormente. Además, además de los heteroarilos listados anteriormente, los heterociclos incluyen también morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxtanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidroimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirano, y similares.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un alquilo que tiene al menos un heterociclo como sustituyente, tal como un -CH₂ morfolinilo.

“Homociclo” (también denominado como “anillo homocíclico”) se refiere a un anillo carbocíclico, saturado o insaturado (sin incluir aromático) que contiene 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, cicloheptano, ciclohexeno, y similares.

Como se usa aquí, el término “sustituido” se refiere a cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, homociclo, heterociclo y/o heterocicloalquilo) en el que al menos un átomo

de hidrógeno está sustituido con un sustituyente. En el caso de un sustituyente ceto (“-C(=O)-”), se sustituyen dos átomos de hidrógeno. Cuando al menos uno de los grupos sustituidos está sustituido, “sustituyentes” dentro del alcance de la presente invención incluye halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquil (C1-C10)amino, di-alquil (C1-C10)amino, alquilo (C1-C10), alquilo (C3-C10) cíclico, alcoxi (C1-C10), alquil (C1-C10)tio, halo-alquilo (C1-C10), arilo (C6-C12), aril (C6-C12)-alquilo (C1-C10), heteroarilo (C1-C20), heteroaril (C1-C20)-alquilo (C1-C10), heterociclo (C1-C20), heterociclo (C1-C20)-alquilo (C1-C10), -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aNR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -OC(=O)R_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a y -S(=O)₂OR_a, en los que R_a y R_b, que pueden ser iguales o diferentes, son independientemente hidrógeno, alquilo (C1-C10), halo-alquilo (C1-C10), alquilo (C3-C10) cíclico, arilo (C6-C12), aril (C6-C12)-alquilo (C1-C10), heteroarilo (C1-C20), heteroaril (C1-C20)-alquilo (C1-C10), heterociclo (C1-C20), heterociclo (C1-C20)-alquilo (C1-C10) o -(CH₂)_zC(=O)R_c [z es un número entero de 1, 2, 3 o 4; R_c es hidroxilo, alquilo (C1-C10), alquilo (C3-C10) cíclico o alcoxi (C1-C10)]. También, debido a que los sustituyentes pueden estar sustituidos además con al menos uno de los sustituyentes, incluyen alquilo sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heterociclo sustituido y heterocicloalquilo sustituido.

15 “Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con un halógeno, tal como trifluorometilo.

“Alcoxi” se refiere a un grupo alquilo unido vía un puente de oxígeno (es decir, -O-alquilo), tal como metoxi, etoxi y similares.

20 “Alquiltio” se refiere a un grupo alquilo unido vía un puente de azufre (es decir, -S-alquilo), tal como metiltio, etiltio y similares.

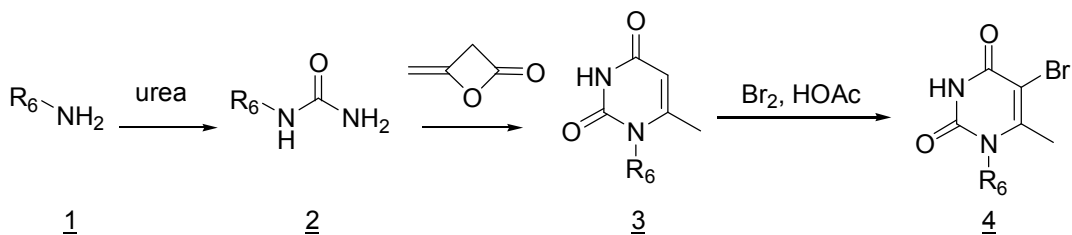
Mediante “alquilsulfonilo” se quiere decir un grupo alquilo unido vía un puente de sulfonilo (es decir, -SO₂-alquilo), tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.

25 “Alquilamino” y “dialquilamino” se refieren a uno y dos grupos alquilo, respectivamente, unidos vía un puente de nitrógeno (es decir, -N-alquilo), tal como metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando métodos de síntesis orgánica bien conocidos, como se ilustra en la siguiente sección de Ejemplos.

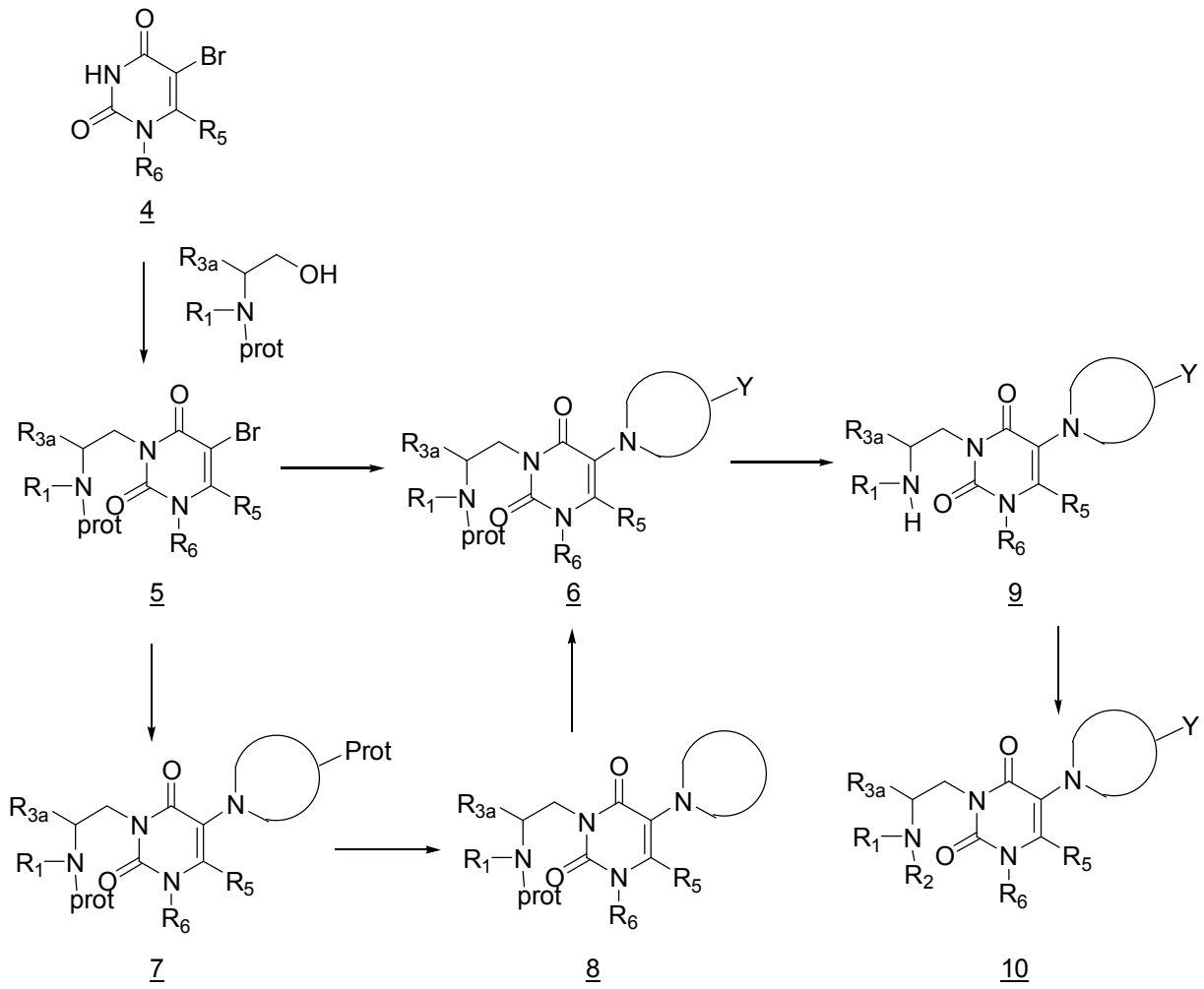
30 Un intermedio común 4 se puede sintetizar según el siguiente Esquema 1 de Reacción. Una amina adecuada se trata con equivalentes de urea a 130°C durante 4 h con agitación, para dar un compuesto 2 al que se añade un diceteno junto con NaI mientras se enfría con hielo, seguido de la adición de TMS-Cl con agitación a temperatura ambiente durante 5 h para producir un uracilo 3 ciclado. Subsiguientemente, el tratamiento con bromo a temperatura ambiente durante 30 min. con agitación da el intermedio 4 como una fase sólida (véase *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, Vol. 13(19), 3311)

[Esquema 1 de Reacción]



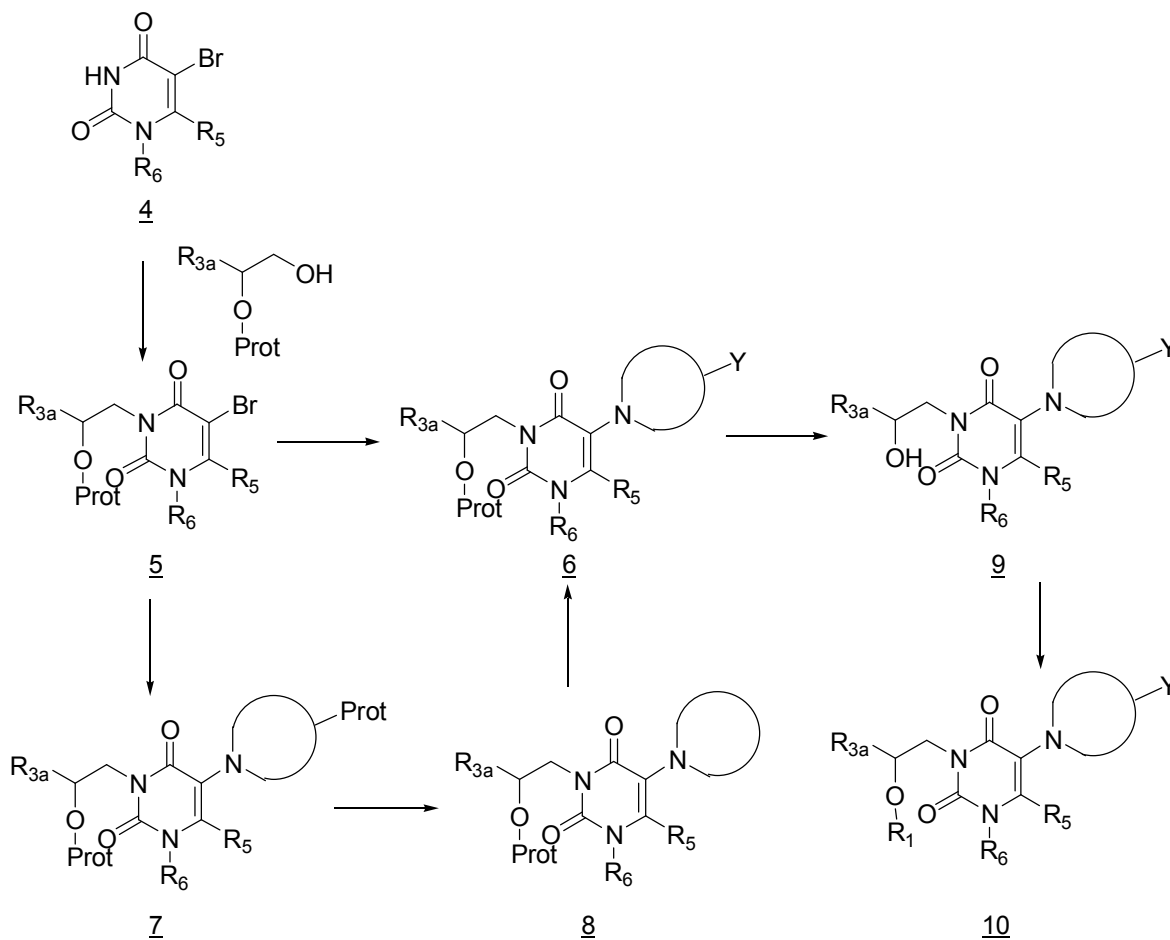
35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se ilustra en los siguientes Esquemas 2 a 5 de Reacción.

[Esquema 2 de Reacción]



* Prot: Grupo protector

[Esquema 3 de Reacción]

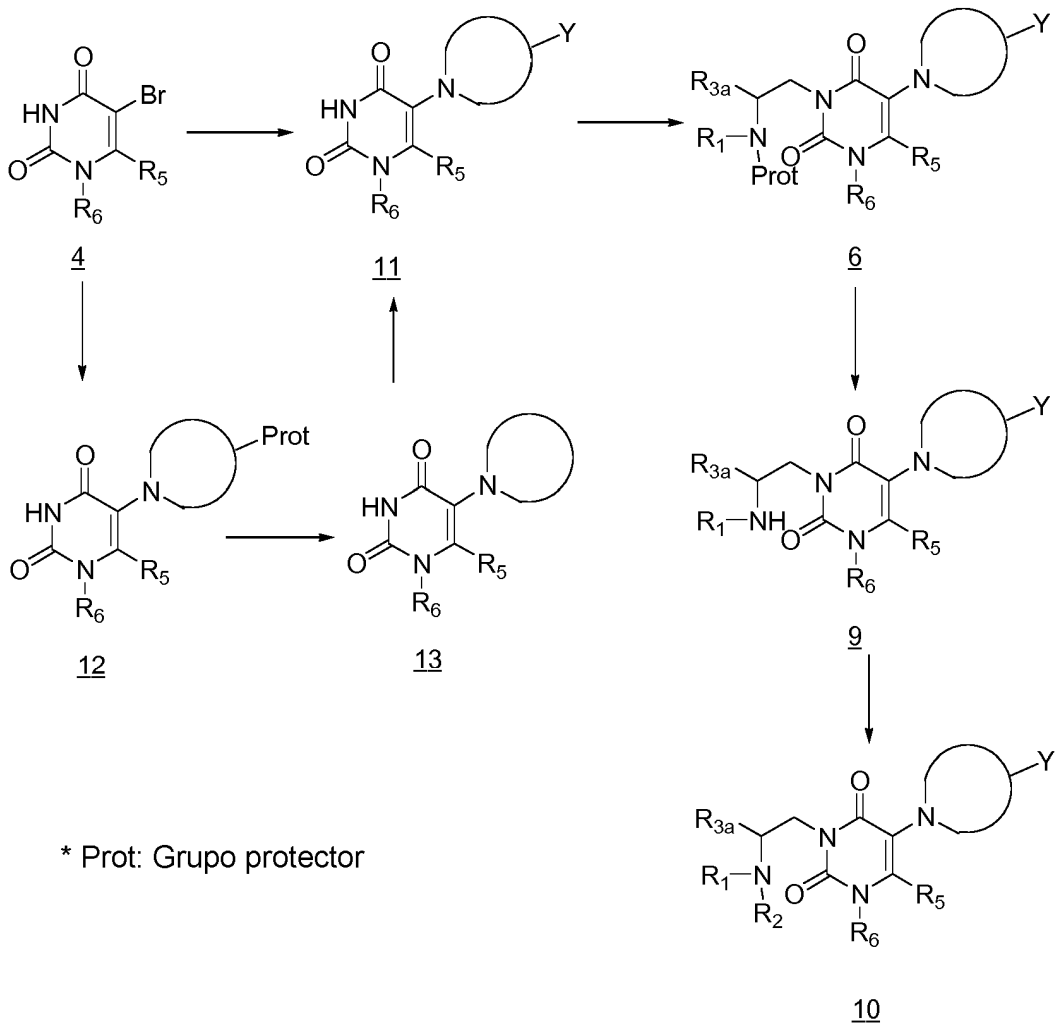


* Prot: Grupo protector

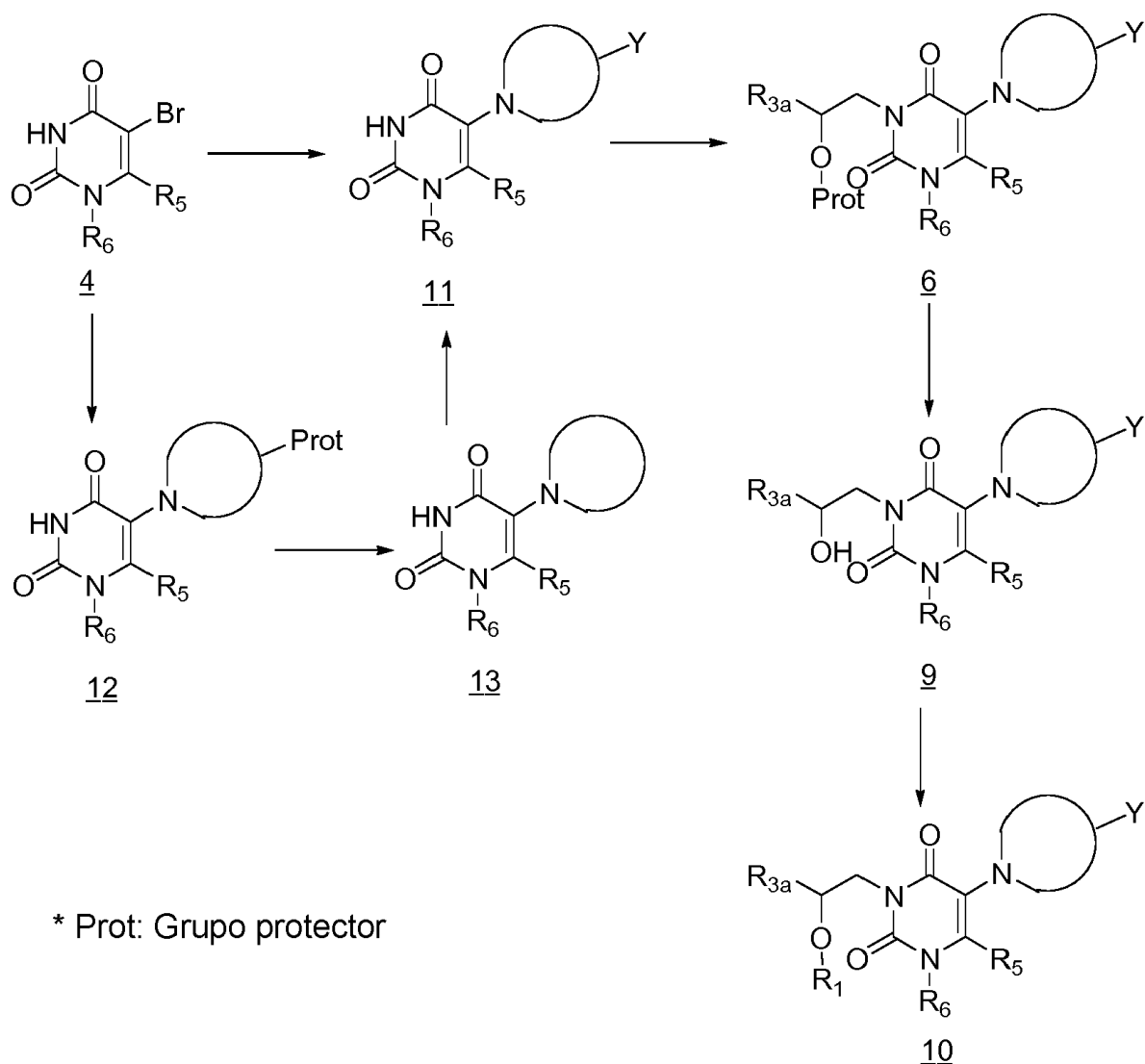
5 El intermedio 4 se alquila con un alcohol apropiadamente protegido en una forma de haluro o mesilato, o se somete a una reacción de Mitsunobu con el alcohol para dar un compuesto 5. Después, el compuesto 5 se hace reaccionar con un heterociclo que contiene N mediante irradiación de microondas o agitando a temperatura elevada, para dar un compuesto 6 sustituido. A fin de introducir diversos sustituyentes Y, primeramente el compuesto 5 se hace reaccionar con un heterociclo apropiadamente protegido que contiene N mediante irradiación de microondas o a temperatura ambiente para dar un compuesto 7, que se desprotege en el resto heterocíclico para proporcionar un compuesto 8. La introducción de diversos sustituyentes deseados Y se puede lograr mediante la alquilación o alquilación reductora con el compuesto 8 con formas de haluro o aldehídicas de Y. Después, el compuesto 6 se desprotege en el resto alcohólico para proporcionar un compuesto 9, seguido de la alquilación reductora con un haluro de alquilo en presencia de base o con un aldehído para producir un compuesto 10.

15 Como alternativa, los compuestos de la presente invención también se pueden preparar con un cambio en el orden de reacción, como se ilustra en los siguientes Esquemas 4 y 5 de Reacción, con la producción concomitante de diversos derivados.

[Esquema 4 de Reacción]



[Esquema 5 de Reacción]



Un heterociclo que contiene N se introduce en el intermedio 4 a través de una reacción de sustitución mediante irradiación de microondas o agitando a temperatura elevada para dar un compuesto 11, que se somete posteriormente, junto con un heterociclo que contiene N, a irradiación de microondas o a agitación a temperatura elevada para dar un compuesto 6. En cuanto a la introducción de diversos sustituyentes Y, un heterociclo apropiadamente protegido, que contiene N, se hace reaccionar con el intermedio 4 para dar un compuesto 12, que entonces se desprotege para formar un compuesto 13, seguido de la alquilación con un haluro o aldehído del sustituyente Y.

Generalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de ácidos libres o bases libres. Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de sales de adición de ácidos o de bases. Las sales de adición de ácidos de los compuestos amínicos libres de la presente invención se pueden preparar, usando un método conocido en la técnica, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de los ácidos orgánicos útiles en la presente invención incluyen ácido maleico, ácido fumárico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido aspártico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido glicólico, ácido glutámico, y ácido benzenosulfónico. Entre el ácido inorgánico adecuado en la presente invención están ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. En cuanto a las sales de adición de bases, incluyen sales formadas con aniones carboxilato, cationes orgánicos e inorgánicos tales como metal alcalino y metal alcalino-térreo (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), e iones amonio y sus derivados sustituidos (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, y 2-hidroxietilamonio). En consecuencia, la expresión "sales farmacéuticamente

aceptables" de los compuestos de Fórmula Química I se debería de entender que se refiere a todas las formas salinas disponibles en la técnica.

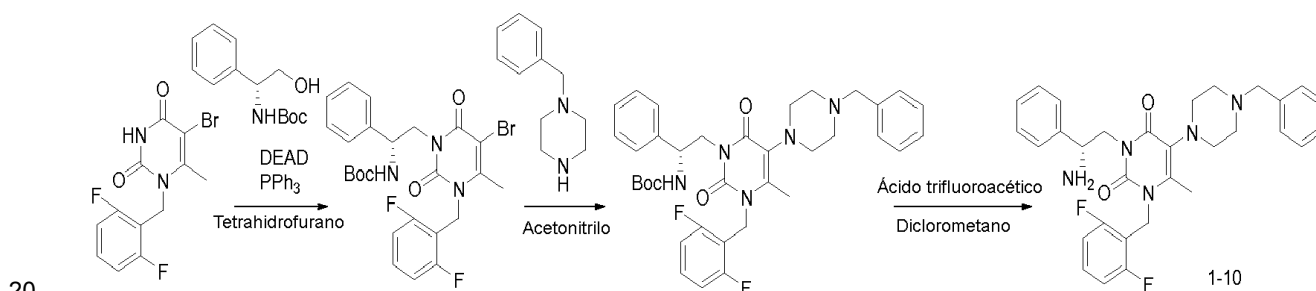
5 También, la presente invención se refiere a estereoisómeros como se expone en la reivindicación 1. Los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro quiral, y de este modo existen como enantiómeros o diastereómeros o en forma de racematos o mezclas racémicas. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener quiralidad axial, tomando así la forma de atropisómeros. Además, algunos de los cristales de los compuestos pueden mostrar polimorfos. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos.

Efectos ventajosos

10 La presente invención se refiere a un compuesto útil como un antagonista del receptor de GnRH. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de diversos síntomas relacionados con hormonas sexuales, incluyendo endometriosis, fibroides uterinos, poliquistosis ovárica, hipertriosis, pubertad precoz, neoplasias dependientes de esteroides gonadales (cáncer de próstata, cáncer de mama, o cáncer ovárico), adenoma de la pituitaria productora de gonadotropinas, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, y esterilidad (por ejemplo, técnicas reproductivas asistidas tales como fertilización in vitro).

Modo para la invención

EJEMPLO 1: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (1-10)



Etapa A. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-bromo-3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

25 Se añadieron 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (sintetizada según el método de BMCL 2004 14 (19) 4967-4973) (2,77 g, 8,37 mmoles), éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbámico (2,08 g, 8,78 mmoles), y trifenilfosfina (3,29 g, 12,5 mmoles) a tetrahidrofurano anhidro (70 ml), y se agitó durante un tiempo corto. A esta disolución se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (1,95 ml, 12,5 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. Tras concentrar, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1), y se secó a vacío para producir 2,26 g del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 49%).

30 Etapa B. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

35 Se colocaron éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-bromo-3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (45 mg, 0,082 mmoles), 1-bencil-piperazina (216 mg, 1,23 mmoles), y acetonitrilo (500 μ l) en una vasija de microondas, y se calentó a 120°C durante 1 h mediante irradiación con microondas con agitación. Tras concentrar, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1) y se secó a vacío para producir los 33 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 62%).

Etapa C. 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (1-10)

40 A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (33 mg, 0,051 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (100 μ l, 1,30 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución resultante se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, antes de la separación de una capa orgánica. Esta capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 20/1), y se secó a vacío para producir 19 mg del compuesto como una espuma blanca. (Rendimiento 68%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,98 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,47 (2H, m), 2,75 (2H, m), 3,55 (2H, s), 4,05 (1H, dd), 4,21 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,22 (2H, dd), 6,85-6,94 (2H, m), 7,20-

45

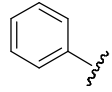
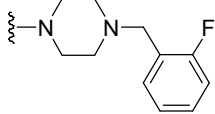
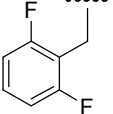
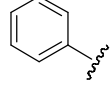
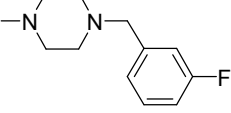
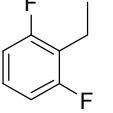
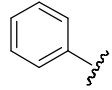
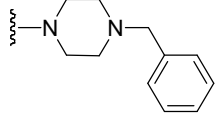
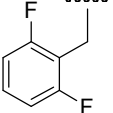
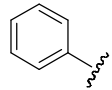
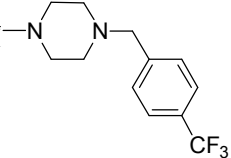
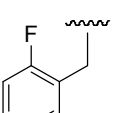
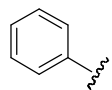
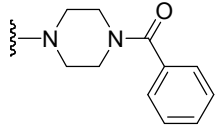
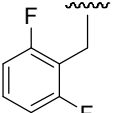
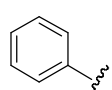
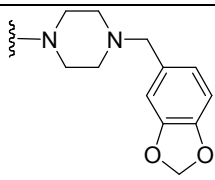
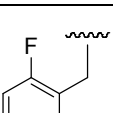
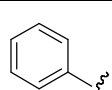
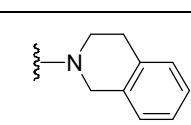
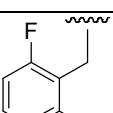
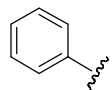
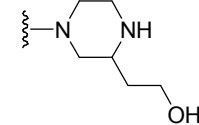
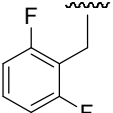
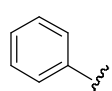
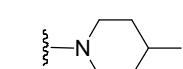
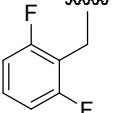
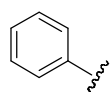
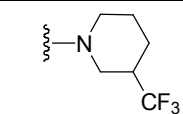
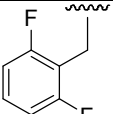
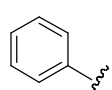
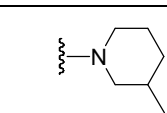
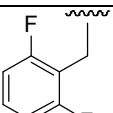
7,41 (11H, m)

Los compuestos sintetizados según los procedimientos explicados anteriormente se resumen en la Tabla 1, más abajo, en la que “#” indica compuestos de referencia no de acuerdo con la invención. Los compuestos 1-1 a 1-46 se prepararon de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron diferentes aminas en vez de 1-bencil-piperazina en la Etapa B. Los compuestos 1-49 a 1-51 se prepararon de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron 5-bromo-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (sintetizada como se enseña en PCT/US2004/021593) en vez de 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en la Etapa A, y diferentes aminas en vez de 1-bencil-piperazina en la Etapa B. Los compuestos 1-47 y 1-48 se prepararon de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron 5-bromo-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en vez de 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona, y diferentes alcoholes (diferentes aminoácidos se redujeron con LiAlH₄ a aminoalcoholes, en los que se introdujo el grupo N-protector), en vez de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbámico en la Etapa A, y se usaron diferentes aminas en vez de 1-bencil-piperazina en la Etapa B.

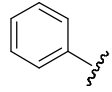
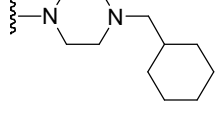
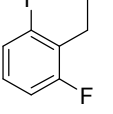
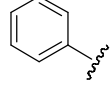
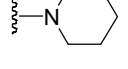
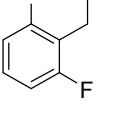
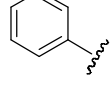
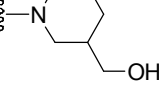
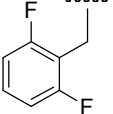
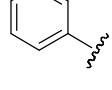
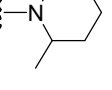
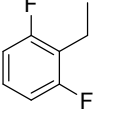
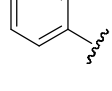
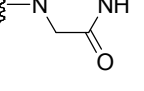
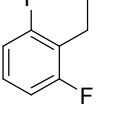
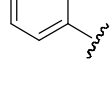
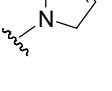
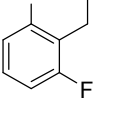
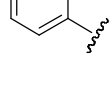
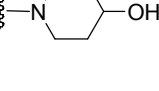
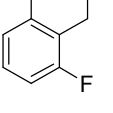
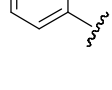
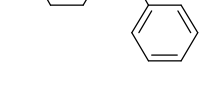
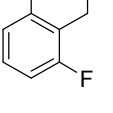
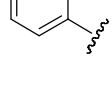
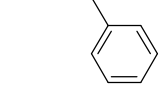
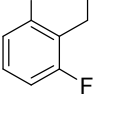
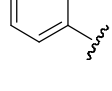
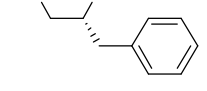
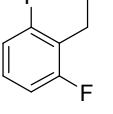
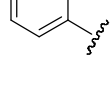
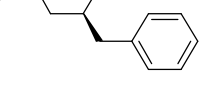
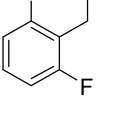
[TABLA 1]

No.	-R ₃	*	-X-Y	-R ₆	M.W.	Masa
1-1		R			561,62	562,6
1-2		R			561,62	562,7
1-3		R			532,58	533,9
1-4		R			531,6	532,7
1-5		R			549,59	550,6
1-6		R			547,6	548,6
1-7		R			580,07	580,7

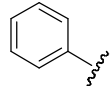
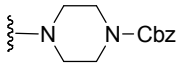
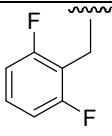
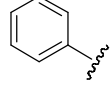
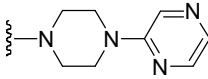
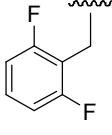
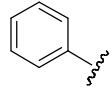
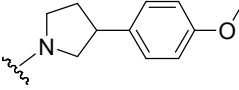
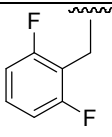
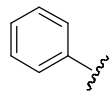
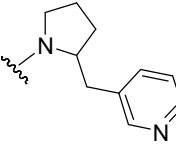
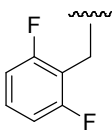
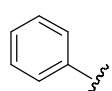
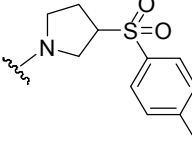
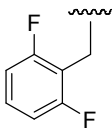
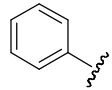
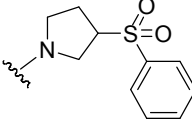
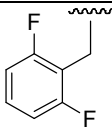
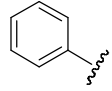
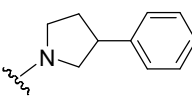
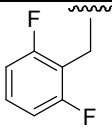
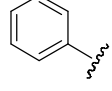
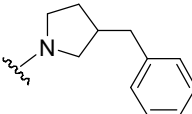
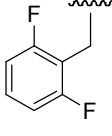
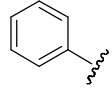
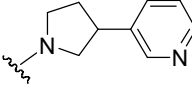
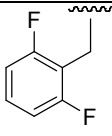
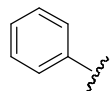
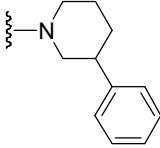
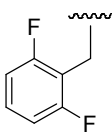
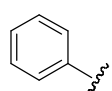
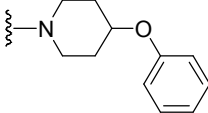
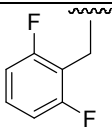
ES 2 549 502 T3

1-8		R			563,61	564,6
1-9		R			563,61	564,6
1-10		R			545,62	546,7
1-11		R			613,62	614,7
1-12		R			559,61	560,6
1-13		R			589,63	590,8
1-14#		R			502,56	503,6
1-15		R			499,55	500,6
1-16#		R			468,54	469,6
1-17#		R			522,51	523,5
1-18#		R			468,54	469,7

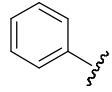
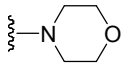
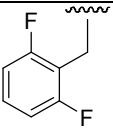
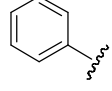
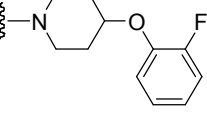
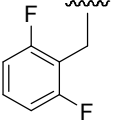
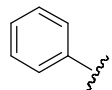
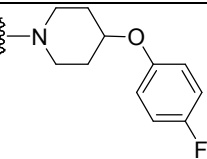
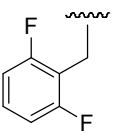
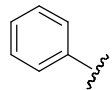
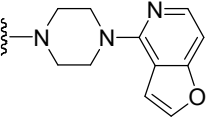
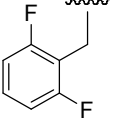
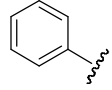
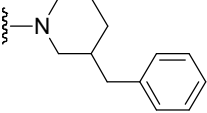
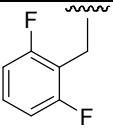
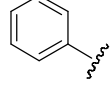
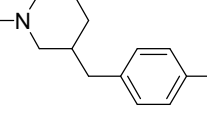
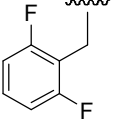
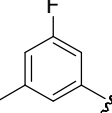
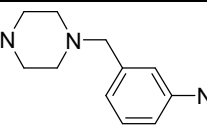
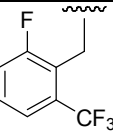
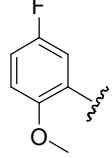
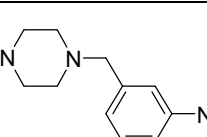
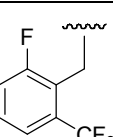
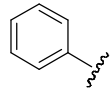
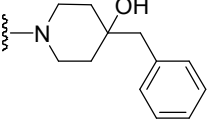
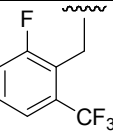
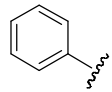
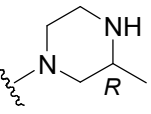
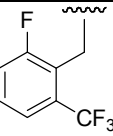
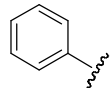
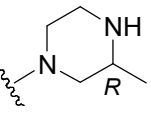
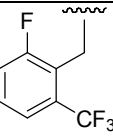
ES 2 549 502 T3

1-19		R			551,67	552,8
1-20#		R			454,51	455,6
1-21#		R			484,54	485,6
1-22#		R			468,54	469,7
1-23		R			469,48	470,4
1-24#		R			438,47	439,4
1-25#		R			470,51	471,5
1-26#		R			544,63	545,5
1-27		R			531,6	532,4
1-28		R			545,62	546,4
1-29		R			545,62	546,4

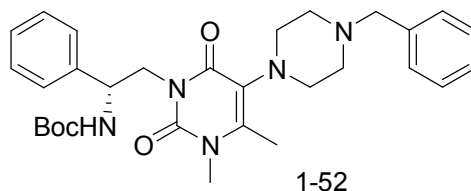
ES 2 549 502 T3

1-30		R			589,63	590,2
1-31		R			533,57	534,6
1-32#		R			546,61	547,4
1-33#		R			531,6	532,5
1-34#		R			594,67	595,5
1-35#		R			580,65	581,3
1-36#		R			516,58	517,3
1-37#		R			530,61	531,1
1-38#		R			517,57	518,3
1-39#		R			530,61	531,3
1-40#		R			546,61	547,2

ES 2 549 502 T3

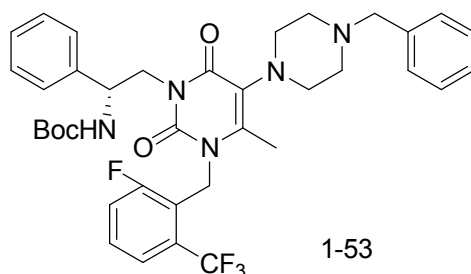
1-41#		R			456,49	457,2
1-42#		R			564,6	565,4
1-43#		R			564,6	565,4
1-44		R			572,61	573,4
1-45#		R			544,63	545,2
1-46#		R			562,63	563,3
1-47		S			672,64	673,4
1-48		S			688,64	689,3
1-49#		R			610,64	611,5
1-50		R			519,53	520,4
1-51		R			519,53	520,3

El compuesto 1-52 se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron 5-bromo-1,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona (sintetizada como se enseña por JMC, 1972, 15, 471-473) en vez de 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en la Etapa A, y una amina diferente en vez de 1-bencil-piperazina en la Etapa B, y se omitió la Etapa C.



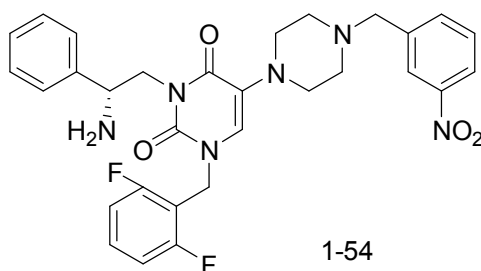
5 Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3,4-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (1-52) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (9H, s), 2,42 (3H, s), 2,53 (2H, m), 2,94 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,52 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,29 (1H, m), 5,03 (1H, m), 5,69 (1H, m), 7,27-7,41 (10H, m)

10 El compuesto 1-53 se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usó 5-bromo-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en vez de 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en la Etapa A, y se omitió la Etapa C.



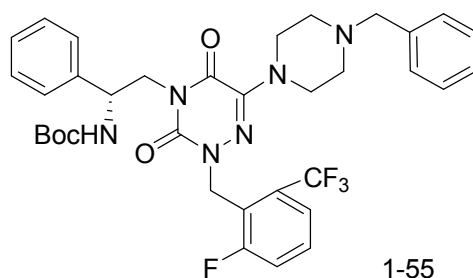
Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (1-53)

15 El compuesto 1-54 se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona en vez de 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en la Etapa A, y una amina diferente en vez de 1-bencil-piperazina en la Etapa B.



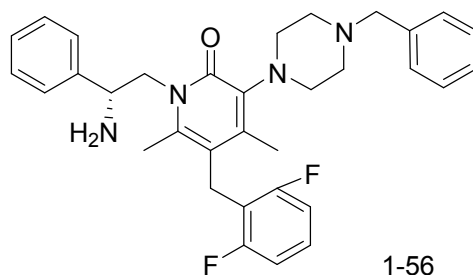
20 3-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (1-54) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,63 (4H, m), 2,93 (4H, m), 3,65 (2H, s), 4,04 (1H, dd), 4,24 (1H, t), 4,37 (1H, dd), 5,04 (2H, dd), 6,72 (1H, s), 6,96 (2H, t), 7,20-7,41 (6H, m), 7,50 (1H, t), 7,67 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 8,25 (1H, s). MS (ESI) m/z 577,3 (MH⁺)

25 El compuesto 1-55 (Compuesto de referencia) se preparó de la misma manera como se indicó anteriormente, con la excepción de que se usó 6-bromo-2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona (sintetizada como se enseña por el documento US 2005/0075339 A1) en vez de 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en la Etapa A, y se omitió la Etapa C.



Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[6-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il]-1-fenil-etil}-carbámico (1-55) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (9H, s), 2,43 (4H, m), 3,19 (4H, bs), 3,47 (2H, s), 4,31 (1H, m), 5,09 (1H, m), 5,29 (2H, dd), 5,60 (1H, m), 7,24-7,49 (13H, m)

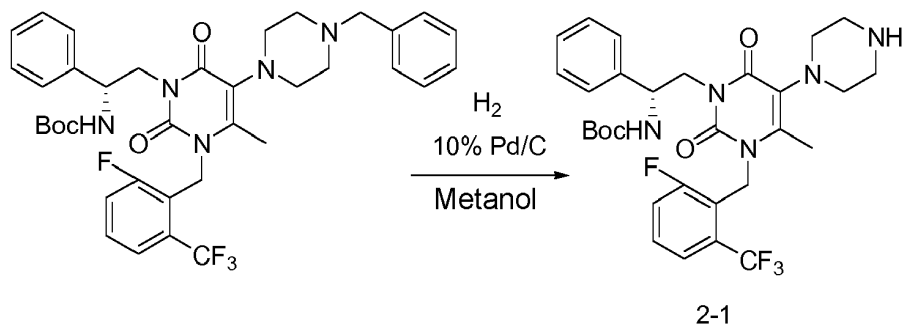
- 5 El compuesto 1-56 (Compuesto de referencia) se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usó 3-bromo-5-(2,6-difluorobencil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (sintetizada como se enseña por el documento US6750350 B2) en vez de 5-bromo-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona en la Etapa A.



(R)-1-(2-Amino-2-feniletíl)-3-(4-bencilpiperazin-1-il)-5-(2,6-difluorobencil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1-56) MS (ESI) *m/z* 543,3 (MH⁺)

10

EJEMPLO 2: Síntesis de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2-Fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-1)



2-1

- 15 Etapa A. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-1)

A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (1-53) (1,89 g, 2,72 mmoles) en 300 ml de metanol se añadió paladio al 10%/carbono (350 mg) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno. El paladio/carbono se eliminó mediante filtración a través de celita, seguido de la concentración del filtrado. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 8/1), y se secó a vacío para producir 1,3 g del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 95%).

20

Los compuestos sintetizados según este procedimiento se resumen en la Tabla 2, más abajo. El compuesto 2-2 se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usó éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico en vez de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico. El compuesto 2-3 se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usó éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3,4-dimetil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (1-52) en vez de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-

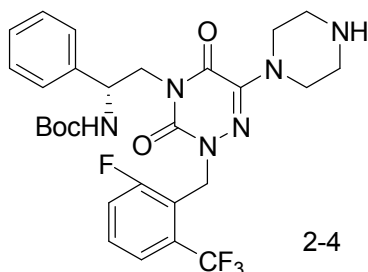
30

pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico.

[TABLA 2]

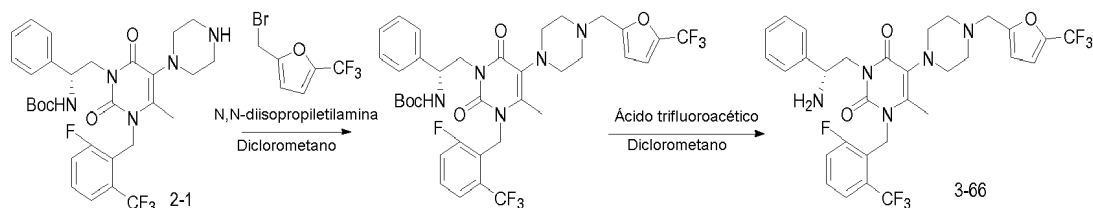
Nº	-R ₆	M.W.	Masa
2-1		605,62	606,3
2-2		555,62	556,3
2-3		443,54	444,3

- 5 El compuesto 2-4 (Compuesto de referencia) se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usó éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[6-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3,5-dioxo-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il]-1-fenil-etil]-carbámico (1-55) en vez de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-piperazin-1-il)-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico.



- 10 Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3,5-dioxo-6-piperazin-1-il-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il]-1-fenil-etil]-carbámico (2-4) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (9H, s), 2,85 (4H, m), 3,16 (4H, m), 4,09 (1H, m), 4,32 (1H, m), 5,08 (1H, m), 5,32 (2H, dd), 5,59 (1H, m), 7,27-7,54 (8H, m)

EJEMPLO 3: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-66)



- 15 Etapa A. Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico (21,4 g, 35,3 moles) en 70 ml de diclorometano se

añadió N,N-diisopropiletilamina (12,3 ml, 70,6 moles). La disolución se enfrió hasta 0°C y se mezcló lentamente con 2-bromometil-5-trifluorometil-furano (9,2 g, 38,8 moles), con agitación a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno. La disolución de la reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1), y se secó a vacío para producir 23,5 g del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 88%).

Etapa B. 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-66)

A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (40,0 g, 53,1 moles) en diclorometano (700 ml) que se enfrió hasta 0°C, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (70 ml, 0,91 moles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió de nuevo hasta 0°C, y se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio para separar una capa orgánica. Se añadió sulfato de sodio a la capa orgánica separada, que se agitó entonces durante 5 min. y se filtró. El filtrado se concentró y se secó a vacío para producir 33 g del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,24 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,49 (2H, m), 2,78 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,61 (2H, s), 5,40 (2H, s), 6,30 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 7,18-7,26 (4H, m), 7,29-7,42 (3H, m), 7,54 (1H, m) MS (ESI) m/z 654 (MH⁺)

Los compuestos enumerados en la Tabla 3 se sintetizaron según los procedimientos descritos anteriormente. Los compuestos 3-1 a 3-53 se prepararon de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron en la Etapa A éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-2) en vez de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-1), y diferentes compuestos bromometílicos en vez de 2-bromometil-5-trifluorometil-furano. Los compuestos 3-54 a 3-57 se prepararon de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron en la Etapa A éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(3,4-dimetil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico (2-3) en vez de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-1), y diferentes compuestos bromometílicos en vez de 2-bromometil-5-trifluorometil-furano. Los compuestos 3-58 a 3-98 y 3-100 a 3-107 se prepararon de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron diferentes compuestos bromometílicos en vez de 2-bromometil-5-trifluorometil-furano. El compuesto 3-99 se preparó de la misma manera como se señaló anteriormente, con la excepción de que se usó un mesilato derivado de un alcohol metílico diferente (sintetizado como se enseña por los documentos EP 1.110.454 A2, US 2009/5359 A1, US 5.034.404 A1) en vez de 2-bromometil-5-trifluorometil-furano. Los compuestos 3-69 y 3-70 se sintetizaron en forma de nitroprecusores como en el compuesto 3-58 correspondiente. El grupo nitro se redujo a grupos amina mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd/C. Los compuestos 3-73, 3-74 y 3-82 se prepararon, respectivamente, a partir de los compuestos precusores de éster 3-71, 3-72 y 3-83 mediante hidrólisis. Para la preparación del compuesto 3-85, primero se sintetizó un precursor de éster en la Etapa A y se sometió a hidrólisis antes de llevar a cabo la Etapa C. Los compuestos 3-90 y 3-91 se prepararon a partir de su compuesto precursor de éster 3-83 mediante amidación. Los compuestos 3-108 y 3-109 se prepararon de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron, respectivamente, ((R)-2-(3-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4-metil-5-((R)-3-metilpiperazin-1-il)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-1-feniletil)carbamato de terc-butilo (precursor del compuesto 1-50) y ((R)-2-(3-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4-metil-5-((S)-3-metilpiperazin-1-il)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-1-feniletil)carbamato de terc-butilo (precursor del compuesto 1-51) en vez de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-1) en la Etapa A.

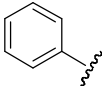
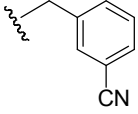
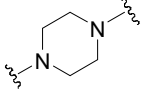
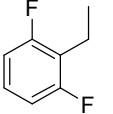
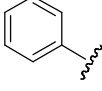
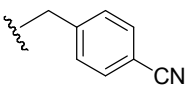
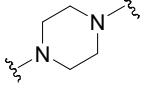
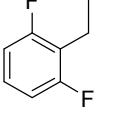
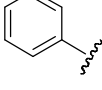
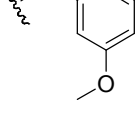
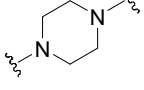
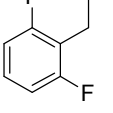
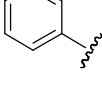
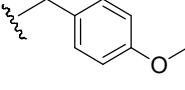
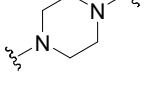
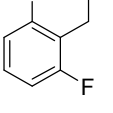
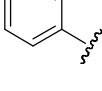
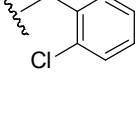
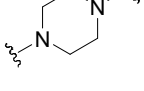
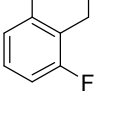
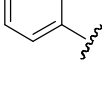
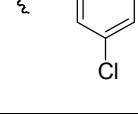
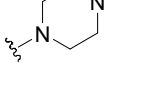
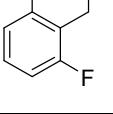
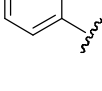
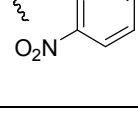
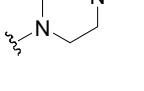
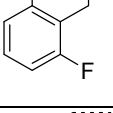
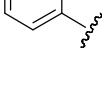
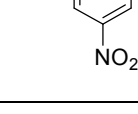
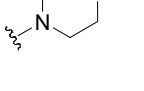
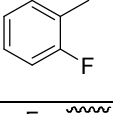
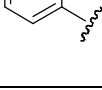
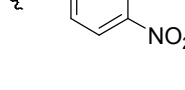
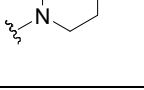
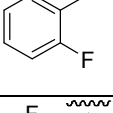
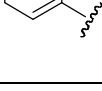
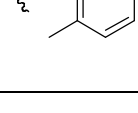
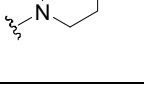
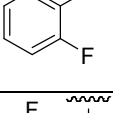
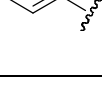
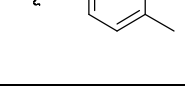
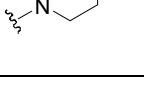
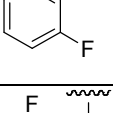
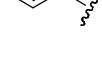
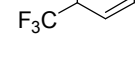
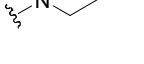
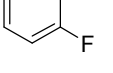
[TABLA 3]

Nº	-R ₃	-Y	-A	-R ₆	M.W.	Masa
3-1					629,62	630,5

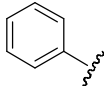
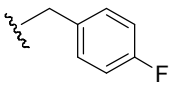
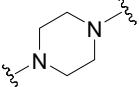
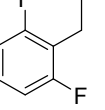
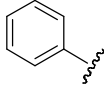
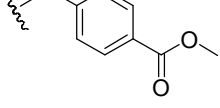
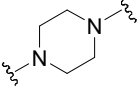
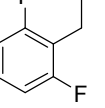
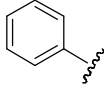
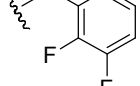
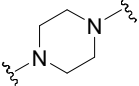
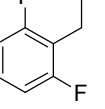
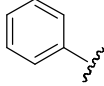
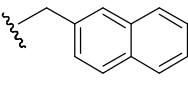
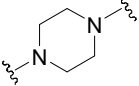
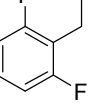
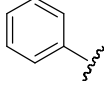
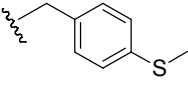
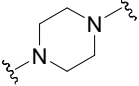
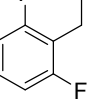
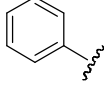
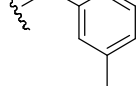
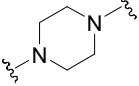
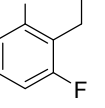
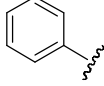
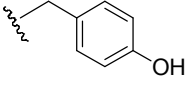
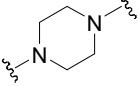
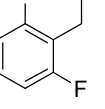
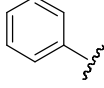
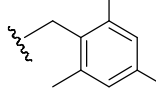
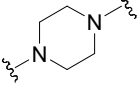
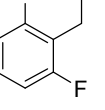
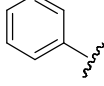
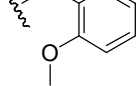
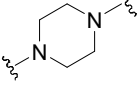
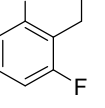
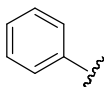
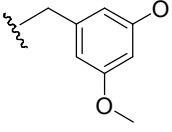
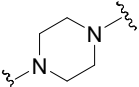
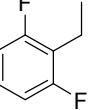
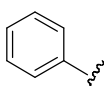
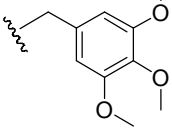
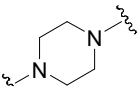
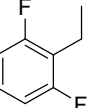
ES 2 549 502 T3

3-2					603,66	604,3
3-3					595,66	596,3
3-4					608,08	609,1
3-5					608,08	608,4
3-6					546,61	547,3
3-7					546,61	547,5
3-8					546,61	547,0
3-9					613,65	614,3
3-10					613,65	614,2
3-11					613,65	614,5
3-12					570,63	571,4

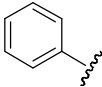
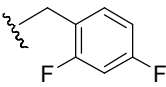
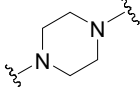
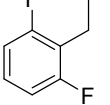
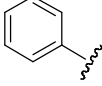
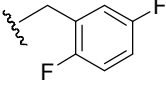
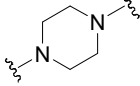
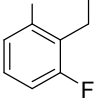
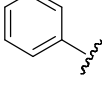
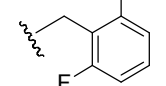
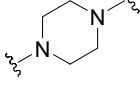
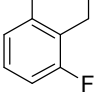
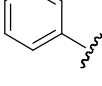
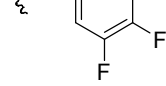
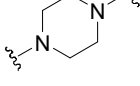
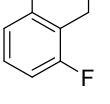
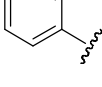
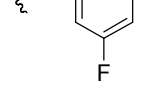
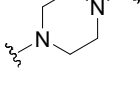
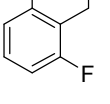
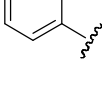
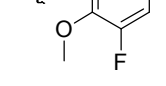
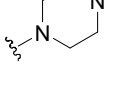
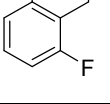
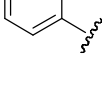
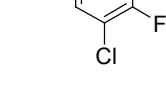
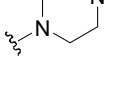
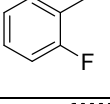
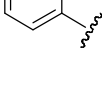
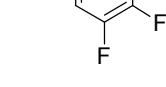
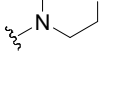
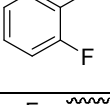
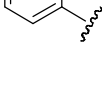
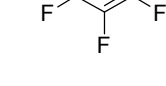
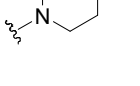
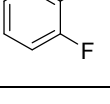
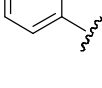
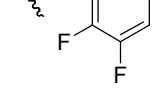
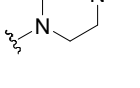
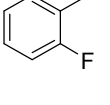
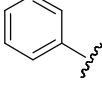
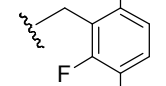
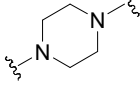
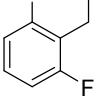
ES 2 549 502 T3

3-13					570,63	571,3
3-14					570,63	571,2
3-15					575,65	576,4
3-16					575,65	576,5
3-17					580,07	580,4
3-18					580,07	580,3
3-19					590,62	591,3
3-20					590,62	591,5
3-21					590,62	591,5
3-22					559,65	560,5
3-23					559,65	560,6
3-24					613,62	614,4

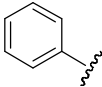
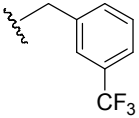
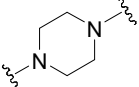
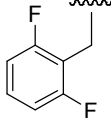
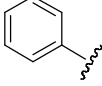
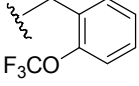
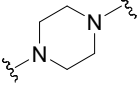
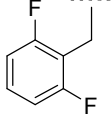
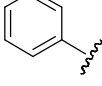
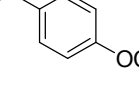
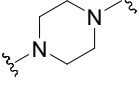
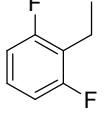
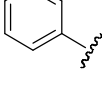
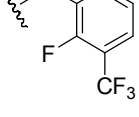
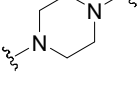
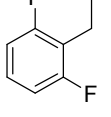
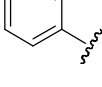
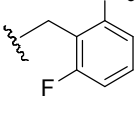
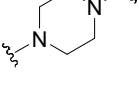
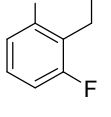
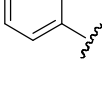
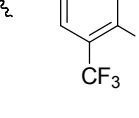
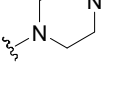
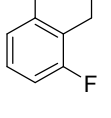
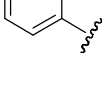
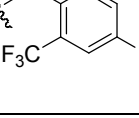
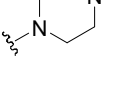
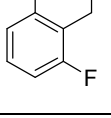
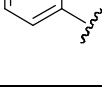
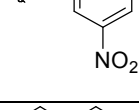
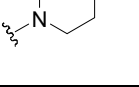

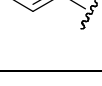
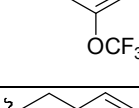
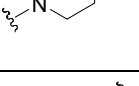

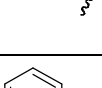
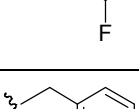
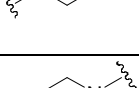

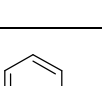
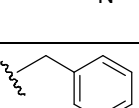
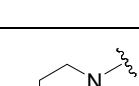

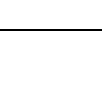
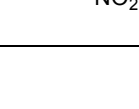
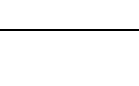
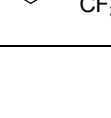
ES 2 549 502 T3

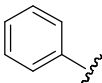
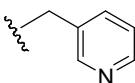
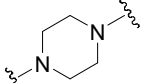
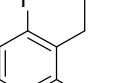
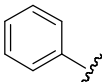
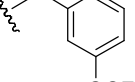
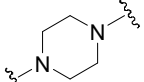
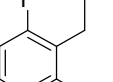
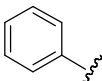
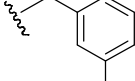
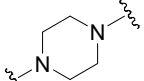
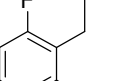
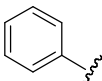
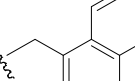
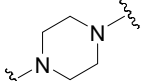
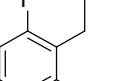
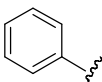
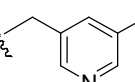
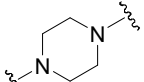
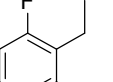
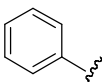
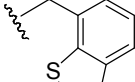
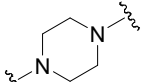
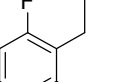
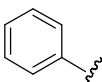
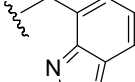
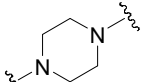
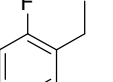
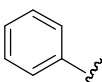
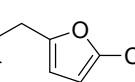
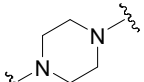
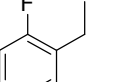
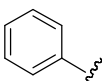
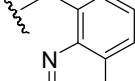
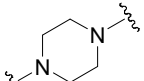
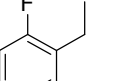
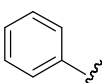
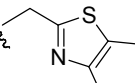
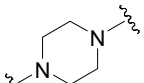
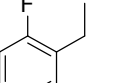
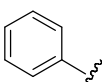
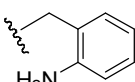
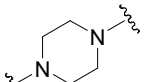
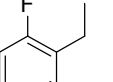
3-25					563,61	564,5
3-26					603,66	604,4
3-27					581,60	582,5
3-28					595,68	596,4
3-29					591,71	592,4
3-30					559,66	560,3
3-31					561,63	562,3
3-32					587,70	588,3
3-33					575,66	576,4
3-34					605,69	606,7
3-35					635,71	636,3

ES 2 549 502 T3

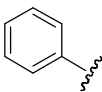
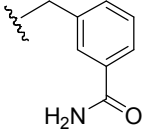
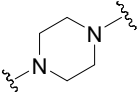
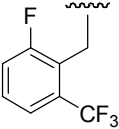
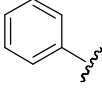
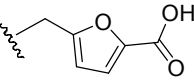
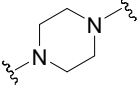
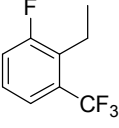
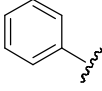
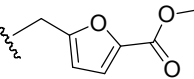
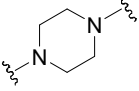
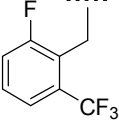
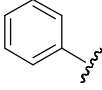
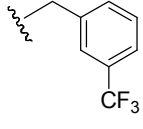
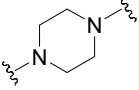
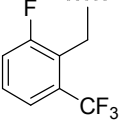
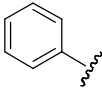
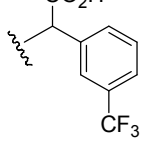
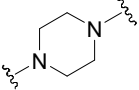
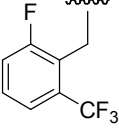
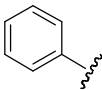
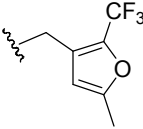
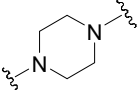
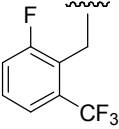
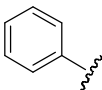
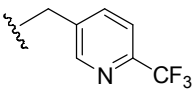
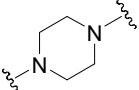
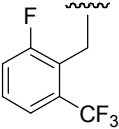
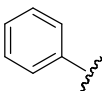
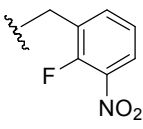
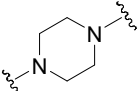
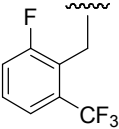
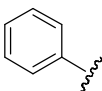
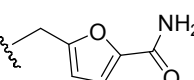
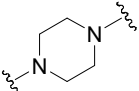
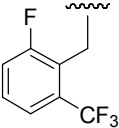
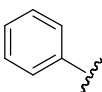
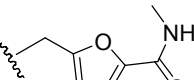
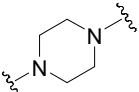
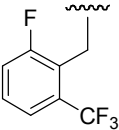
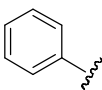
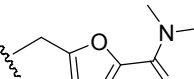
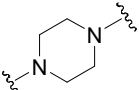
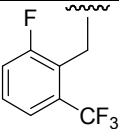
3-36					581,61	582,4
3-37					581,61	582,4
3-38					581,61	582,2
3-39					581,61	582,4
3-40					581,61	582,4
3-41					593,64	594,3
3-42					598,07	598,3
3-43					599,60	600,3
3-44					599,60	600,3
3-45					599,60	600,3
3-46					611,63	612,5

ES 2 549 502 T3

3-47					613,63	614,2
3-48					629,63	630,6
3-49					629,63	630,2
3-50					631,62	632,4
3-51					631,62	632,4
3-52					631,62	632,4
3-53					631,62	632,3
3-54					478,54	479,74
3-55					517,54	518,59
3-56					451,54	452,28
3-57					434,53	435,48
3-58					640,63	641,7

3-59					596,62	597,4
3-60					679,63	680,6
3-61					613,62	614,7
3-62					645,69	646,7
3-63					614,61	615,3
3-64					651,72	652,3
3-65					637,63	638,3
3-66					653,59	654,4
3-67					646,68	647,4
3-68					652,70	653,3
3-69					610,64	611,3

3-70					610,64	611,3
3-71					653,67	654,17
3-72					653,67	654,4
3-73					639,64	640,06
3-74					639,64	640,37
3-75					638,66	639,57
3-76					620,64	621,5
3-77					620,64	621,4
3-78					620,64	621,3
3-79					631,61	632,4
3-80					613,62	614,4

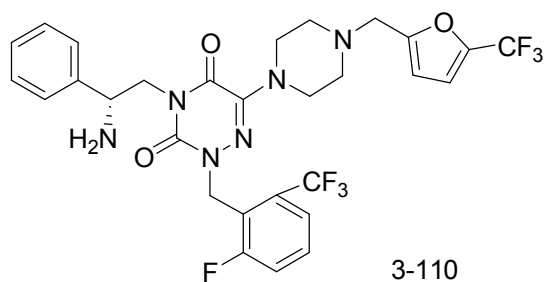
3-81					638,66	639,4
3-82					629,60	630,5
3-83					643,63	644,5
3-84					663,63	664,6
3-85					707,64	708,4
3-86					667,62	668,3
3-87					664,62	665,3
3-88					658,62	659,5
3-89					628,62	629,5
3-90					642,64	643,5
3-91					656,67	657,5

3-92					688,64	689,3
3-93					672,64	673,3
3-94					644,63	645,3
3-95					628,63	629,3
3-96					655,57	656,2
3-97					653,59	654,3
3-98					597,61	598,2
3-99					670,64	671,3
3-100					656,65	657,5
3-101					662,68	663,6

3-102					613,60	614,4
3-103					636,64	637,2
3-104					638,63	639,4
3-105					638,63	639,5
3-106					664,63	665,3
3-107					669,66	670,4
3-108					667,62	668,3
3-109					667,62	668,4

El compuesto 3-110 se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usó éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3,5-dioxo-6-piperazin-1-il-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-4) en vez de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il}-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etil)-carbámico (2-1) en la Etapa A.

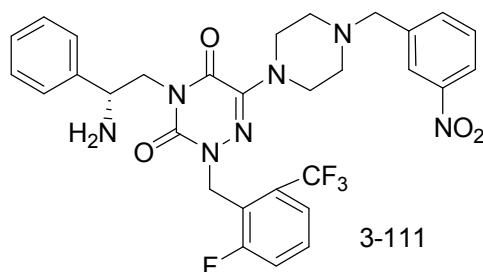
5



3-110

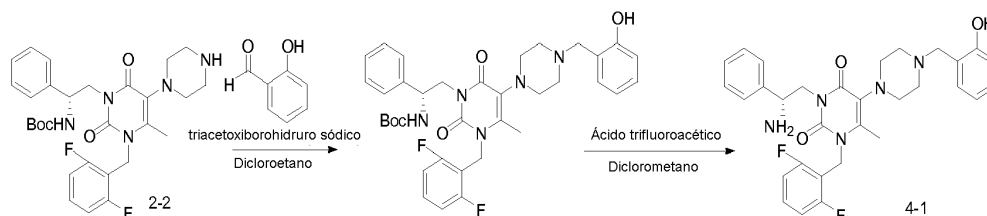
4-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona (3-110) MS (ESI) m/z 641,3 (MH⁺)

El compuesto 3-111 (Compuesto de referencia) se preparó de la misma manera como anteriormente, con la excepción de que se usaron en la Etapa A éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3,5-dioxo-6-piperazin-1-il-2,5-dihidro-3H-[1,2,4]triazin-4-il]-1-fenil-etil)-carbámico (2-4) en vez de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etil)-carbámico (2-1), y un compuesto bromometílico diferente, en vez de 2-bromometil-5-trifluorometil-furano.



4-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-2-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2H-[1,2,4]triazin-3,5-diona (3-111) MS (ESI) m/z 628,4 (MH^+)

EJEMPLO 4: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (4-1)



Etapa A. Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etil)-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etil)-carbámico (30 mg, 0,054 mmoles) en 1 ml de dicloroetano se añadió 2-hidroxi-benzaldehído (6,9 μ l, 0,066 mmoles), con agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Nuevamente, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (14 mg, 0,066 mmoles), con agitación durante 2 h. Después de concentrarla, la disolución de la reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, antes de extraer con diclorometano. La capa orgánica así formada se separó y se mezcló con sulfato de sodio, con agitación durante 5 min., después de lo cual la mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 20/1), y se secó a vacío para producir 17 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 48%).

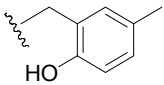
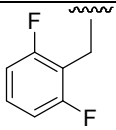
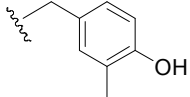
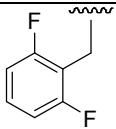
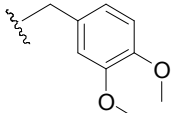
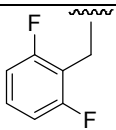
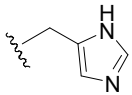
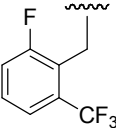
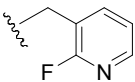
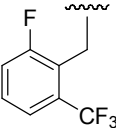
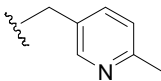
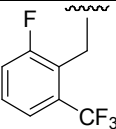
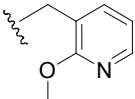
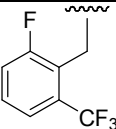
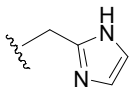
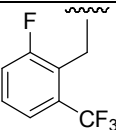
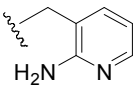
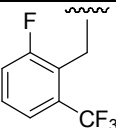
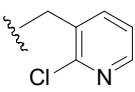
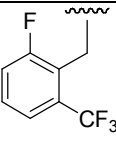
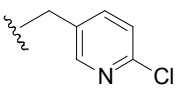
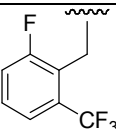
Etapa B. 3-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (4-1)

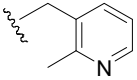
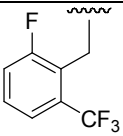
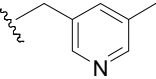
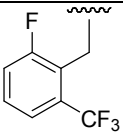
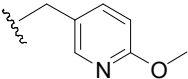
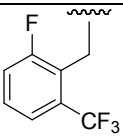
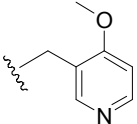
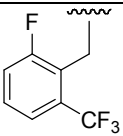
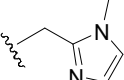
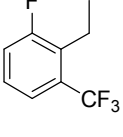
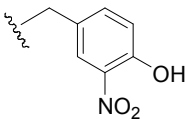
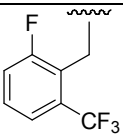
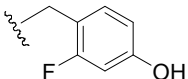
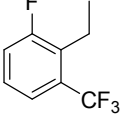
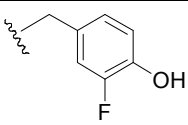
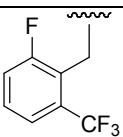
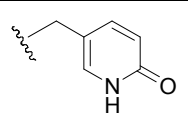
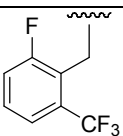
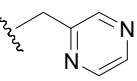
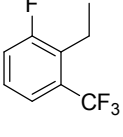
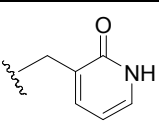
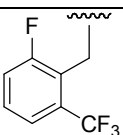
A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etil)-carbámico (17 mg, 0,026 mmoles) en diclorometano (2 ml), que se enfrió hasta 0°C, se añadió lentamente ácido trifluoroacético (200 μ l, 2,6 mmoles). Esta disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió de nuevo hasta 0°C, y se neutralizó lentamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para separar una capa orgánica. Se añadió sulfato de sodio a la capa orgánica separada, que se agitó entonces durante 5 min. y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 11 mg del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 75%). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,27 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,54 (2H, m), 2,91 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,72 (2H, s), 4,04 (1H, dd), 4,19 (1H, dd), 4,35 (1H, dd), 5,21 (2H, dd), 6,75-6,98 (5H, m), 7,15-7,34 (5H, m), 7,39 (2H, m), MS (ESI) m/z 562,4 (MH^+)

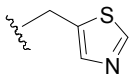
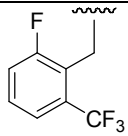
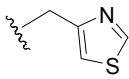
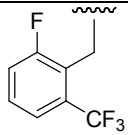
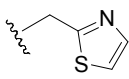
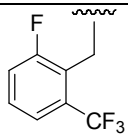
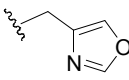
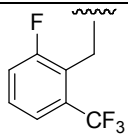
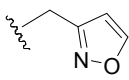
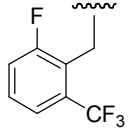
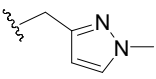
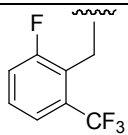
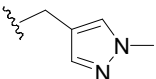
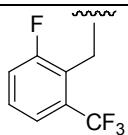
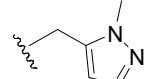
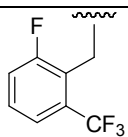
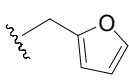
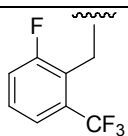
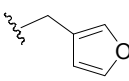
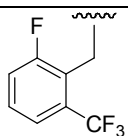
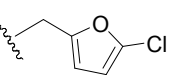
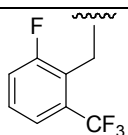
Los compuestos sintetizados según los procedimientos se resumen en la Tabla 4, más abajo. Los compuestos 4-1 a 4-12 se prepararon de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usaron diferentes compuestos aldehídicos en vez de 2-hidroxi-benzaldehído en la Etapa A. Los compuestos 4-13 a 4-55 se prepararon de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usaron en la Etapa A éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etil)-carbámico (2-1), en vez de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etil)-carbámico (2-2), y diferentes compuestos aldehídicos en vez de 2-hidroxi-benzaldehído.

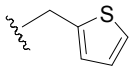
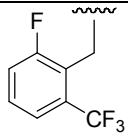
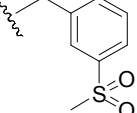
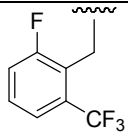
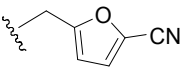
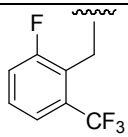
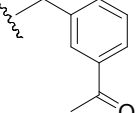
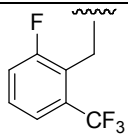
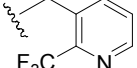
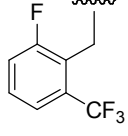
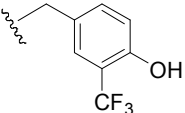
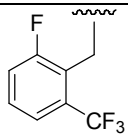
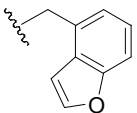
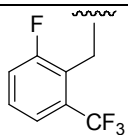
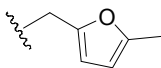
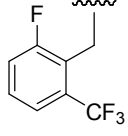
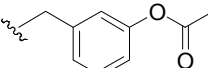
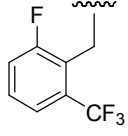
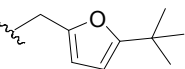
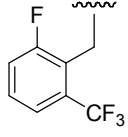
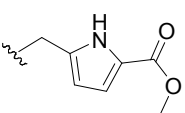
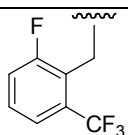
[TABLA 4]

Nº	-Y	-R ₆	M.W.	Masa
4-1			561,63	562,4
4-2			561,63	562,4
4-3			573,68	574,4
4-4			573,68	574,5
4-5			573,68	574,5
4-6			573,68	574,4
4-7			573,68	574,5
4-8			573,68	574,5
4-9			575,65	576,4

4-10			575,65	576,4
4-11			575,65	576,5
4-12			605,69	606,4
4-13			585,60	586,3
4-14			614,61	615,3
4-15			610,64	611,4
4-16			626,64	627,4
4-17			585,60	586,4
4-18			611,63	612,3
4-19			631,06	631,4
4-20			631,06	631,4

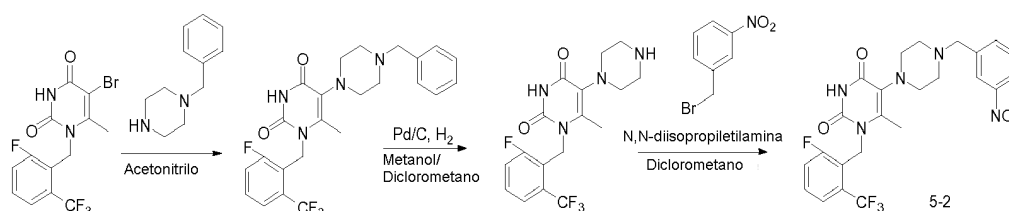
4-21			610,64	611,4
4-22			610,64	611,4
4-23			626,64	627,3
4-24			626,64	627,4
4-25			599,62	600,4
4-26			656,63	657,2
4-27			629,62	630,5
4-28			629,62	630,6
4-29			612,62	613,10
4-30			597,61	598,5
4-31			612,62	613,6

4-32			602,65	603,4
4-33			602,65	603,4
4-34			602,65	603,4
4-35			586,58	587,5
4-36			586,58	587,5
4-37			599,62	600,5
4-38			599,62	600,4
4-39			599,62	600,5
4-40			585,59	586,4
4-41			585,59	586,4
4-42			620,04	620,4

4-43			601,66	602,4
4-44			673,72	674,6
4-45			610,60	611,5
4-46			637,67	638,5
4-47			664,62	665,1
4-48			679,63	680,4
4-49			635,65	636,5
4-50			599,62	600,6
4-51			653,67	654,5
4-52			641,70	642,3
4-53			642,64	643,6

4-54			638,66	639,5
4-55			657,72	658,6

EJEMPLO 5: Síntesis de 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-2)



5 Etapa A. 5-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona

Se colocaron 5-bromo-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (1,50 g, 3,94 mmoles), 1-bencil-piperazina (5,5 ml, 31,5 mmoles), y acetonitrilo (1 ml) en una vasija de microondas, y se calentó a 120°C durante 1,5 h mediante irradiación con microondas con agitación. Tras concentrar, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1/2/1), y se secó a vacío para producir los 1,48 g del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 79%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,15 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,50 (2H, m), 2,78 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,58 (2H, m), 5,36 (2H, s), 7,19-7,41 (7H, m), 7,53 (1H, d)

10

Etapa B. 1-(2-Fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-piperazin-1-il-1H-pirimidin-2,4-diona

A una disolución de 5-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (1,48 g, 3,11 mmoles) en 10 ml de metanol/diclorometano (1/1) se añadió paladio al 10%/carbono (280 mg), después de lo cual la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno. Tras eliminar el paladio/carbono de ella mediante filtración a través de celita, la disolución se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice aminica (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1 → 10/1), y se secó a vacío para producir 934 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 79%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,32 (3H, s), 2,52 (2H, m), 2,83 (2H, m), 2,96 (2H, m), 3,43 (2H, m), 5,37 (2H, s), 7,22 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,54 (1H, d)

15

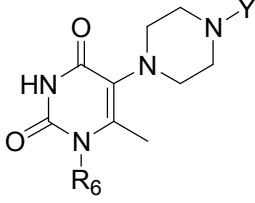
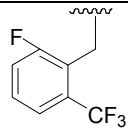
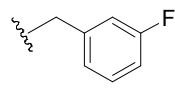
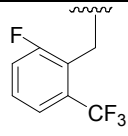
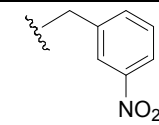
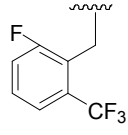
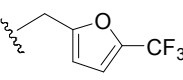
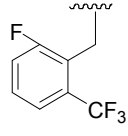
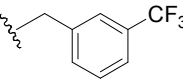
20 Etapa C. 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-2)

Una disolución de 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-piperazin-1-il-1H-pirimidin-2,4-diona (1,93 g, 5,00 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (4,5 ml, 25,0 mmoles), y bromuro de 3-nitro-bencilo (1,60 g, 7,50 mmoles) en 50 ml de 1,2-dicloroetano se agitó a 50°C durante 2 h en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta temperatura ambiente, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1), y se secó a vacío para producir 2,30 g del compuesto como una espuma amarillenta (rendimiento 77%).

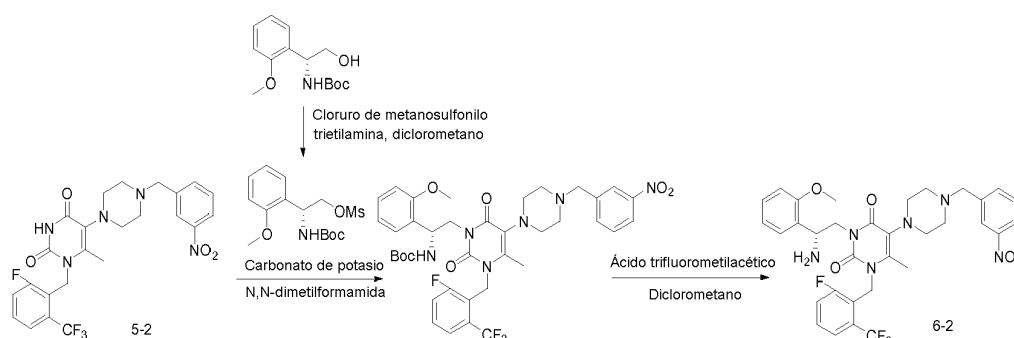
25

Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 5, más abajo. Los compuestos 5-1, 5-3 y 5-4 se prepararon de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usaron diferentes aminas en vez de bromuro de 3-nitro-bencilo en la Etapa C.

[TABLA 5]

				
Nº	-R ₆	-Y	M.W.	Masa
5-1			494,46	495,4
5-2			521,46	522,1
5-3			534,43	535,2
5-4			544,46	545,4

5 **EJEMPLO 6: Síntesis de 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-2)**



Etapa A. Éster terc-butilico del ácido [(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico

10 A una disolución de éster terc-butilico del ácido [(R)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico (5-2) (90 mg, 0,336 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadieron trietilamina (61 μ l, 0,44 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (27 μ l, 0,35 mmoles) en orden. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 min., y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró. Tras concentrar, el filtrado se secó durante 30 min. a vacío para dar éster (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-metoxi-fenil)-etílico del ácido metanosulfónico. Se disolvieron éster (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-(2-metoxi-fenil)-etílico del ácido metanosulfónico, 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-2) (50 mg, 0,096 mmoles), y carbonato de potasio (66 mg, 0,48 mmoles) a 70°C durante 12 h en DMF (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, con agitación. La disolución se

enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica así formada se separó y se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1), y se secó a vacío para producir 31 mg del compuesto como una espuma amarillenta (rendimiento 42%).

5 Etapa B. 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-2)

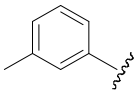
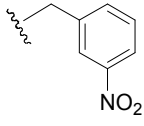
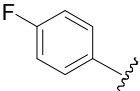
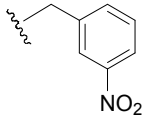
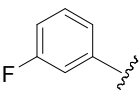
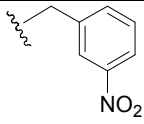
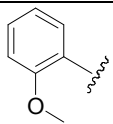
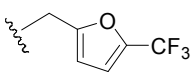
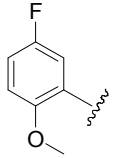
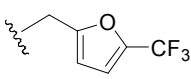
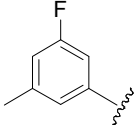
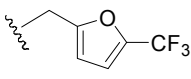
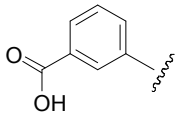
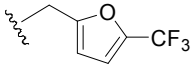
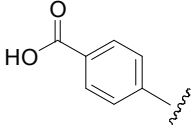
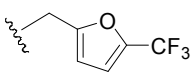

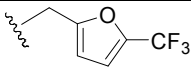
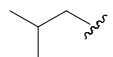
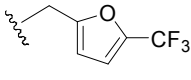
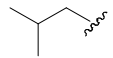
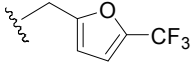

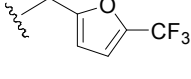

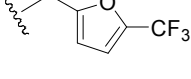
10 A una disolución de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico (31 mg, 1,08 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (100 μ l, 1,30 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se neutralizó añadiendo lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica así formada se separó y se concentró, después de lo cual el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 15/1), y se secó a vacío para producir 22 mg del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 81%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,19 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,47 (2H, m), 2,73 (2H, d), 3,59 (4H, m), 3,86 (3H, s), 4,15 (1H, m), 4,38 (1H, t), 4,47 (1H, dd), 5,39 (2H, dd), 6,86 (2H, m), 7,16-7,26 (3H, m), 7,38 (1H, m), 7,48 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 8,17 (1H, s)

15 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 6, más abajo. Los compuestos 6-1 a 6-6 se prepararon de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usaron diferentes alcoholes en vez de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico en la Etapa A. Los compuestos 6-7 a 6-17, 6-19, y 6-20 se prepararon de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usaron en la Etapa A 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-3) en vez de 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-2), y diferentes alcoholes en vez de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico. A este respecto, los alcoholes se prepararon reduciendo sus precursores, eso es, aminoácidos, a aminoalcoholes en presencia de hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) e introduciendo el grupo protector Boc en el resto amínico. En el caso de los compuestos 6-10 y 6-11, se usó éster metílico del ácido 4-(1-amino-2-hidroxi-etil)-benzoico como el alcohol, y se sometió a hidrólisis entre las Etapas A y B. El compuesto 6-18 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usaron en la Etapa A 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometilbencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-4) en vez de 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-2), y un alcohol diferente en vez de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-hidroxi-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico.

[TABLA 6]

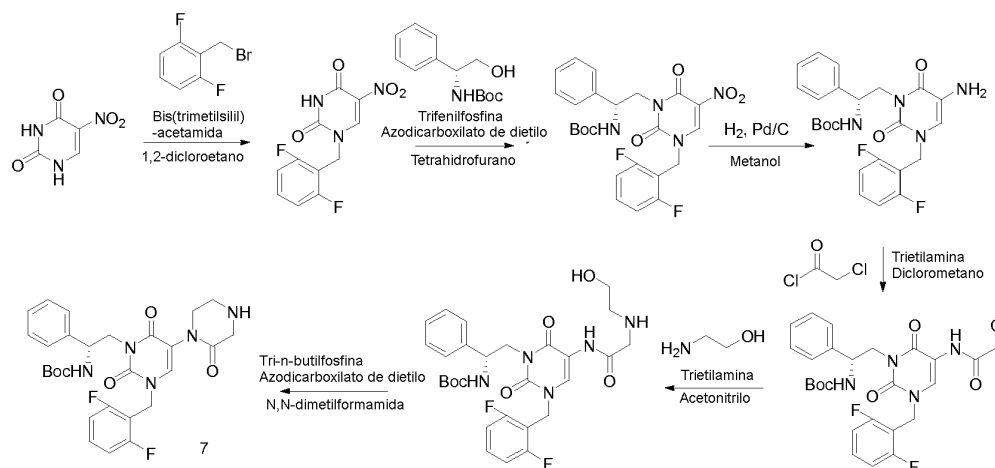
Nº	-R ₃	*	-Y	M.W.	Masa
6-1		RS		654,65	655,5
6-2		R		670,65	671,3
6-3		RS		658,62	659,7

ES 2 549 502 T3

6-4		RS		654,65	655,6
6-5		R		658,62	659,6
6-6		RS		658,62	659,6
6-7		R		683,62	684,4
6-8		R		701,61	702,4
6-9		R		685,61	686,5
6-10		R		697,60	698,5
6-11		R		697,60	698,6
6-12		R		591,52	592,3
6-13		R		633,60	634,4
6-14		S		633,60	634,3
6-15		R		621,55	622,6
6-16		S		621,55	622,6

6-17		RS		651,64	652,4
6-18		R		693,65	694,4
6-19		R		643,55	644,4
6-20		S		659,62	660,2

EJEMPLO 7: Síntesis de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-5-(2-oxo-piperazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (7)



5 Etapa A. 1-(2,6-Difluoro-bencil)-5-nitro-1H-pirimidin-2,4-diona

A una disolución de 5-nitro-1H-pirimidin-2,4-diona (1,0 g, 6,4 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadió bis(trimetilsilil)acetamida (3,1 ml, 12,8 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 30 min. en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se enfrió hasta 0°C, se mezcló con bromuro de 2,6-difluorobencilo (1,45 g, 7,0 mmoles), y se agitó a 85°C durante 12 h. La adición de metanol (7 ml) a la disolución enfriada hasta la temperatura ambiente dio como resultado la formación de sólidos blancos. Esta suspensión se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado, y se mezcló con diclorometano para separar una capa orgánica. Esta capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 50/1), y se secó a vacío para producir 230 mg del compuesto como una espuma amarillenta pálida (rendimiento 30%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,17 (2H, s), 7,13 (2H, m), 7,47 (1H, m), 9,44 (1H, s), 12,0 (1H, s).

15 Etapa B. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-5-nitro-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

Se disolvieron 1-(2,6-difluoro-bencil)-5-nitro-1H-pirimidin-2,4-diona (82 mg, 0,29 mmoles), éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbámico (69 mg, 0,29 mmoles), y trietilfosfina (114 mg, 0,44 mmoles) en tetrahidrofurano anhídrido (2 ml). A esta disolución se añadió azodicarboxilato de dietilo (200 µl, 0,44 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución se concentró, después de lo cual el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 3/1/1), y se secó a vacío para producir 67 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 67%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (9H, s), 3,40 (1H, d), 4,50 (1H, m), 5,08-5,27 (4H, m), 7,02 (2H, t), 7,26-7,47 (6H, m), 8,78 (1H, s)

25 Etapa C. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-amino-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-5-nitro-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-

5 pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (173 mg, 0,34 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió paladio al 10%/carbono (36 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de hidrógeno. Tras eliminar el paladio/carbono mediante filtración a través de celita, el filtrado se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1/1/1), y se secó a vacío para producir 109 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 66%).

Etapa D. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(2-cloro-acetilamino)-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

10 A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-amino-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (50 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadieron trietilamina (29 μ l, 0,22 mmoles) y cloruro de cloro-acetilo (9,3 μ l, 0,12 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Nuevamente, se añadió cloruro de cloro-acetilo (5,0 μ l, 0,06 mmoles) a la disolución, que se agitó entonces a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para separar una capa orgánica que entonces se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1), y se secó a vacío para producir 44 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 76%).

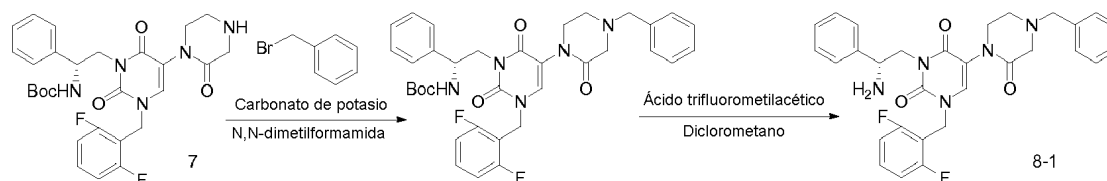
15 Etapa E. Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-5-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetilamino]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico

20 A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(2-cloro-acetilamino)-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (44 mg, 0,08 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se añadieron trietilamina (30 μ l, 0,22 mmoles) y 2-amino-etanol (60 μ l, 0,96 mmoles) en ese orden. La disolución se agitó a 60°C durante 4 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para separar una capa orgánica. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 37 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 80%).

25 Etapa F. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-5-(2-oxo-piperazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (7)

30 A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-5-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetilamino]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico (20 mg, 0,035 mmoles) y tri-n-butilfosfina (14 mg, 0,053 mmoles) en DMF anhidra (2 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (16 μ l, 0,053 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 12 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 63%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (9H, s), 3,20 (1H, t), 3,56 (2H, m), 3,66 (2H, s), 4,05 (1H, dd), 4,46 (1H, t), 5,04 (3H, m), 5,56 (1H, m), 6,96 (2H, t), 7,23-7,40 (6H, m), 7,47 (1H, s) MS (ESI) *m/z* 456,3 (MH⁺)

35 **EJEMPLO 8: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencil-2-oxo-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona (8-1)**



Etapa A. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-2-oxo-piperazin-1-il)-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

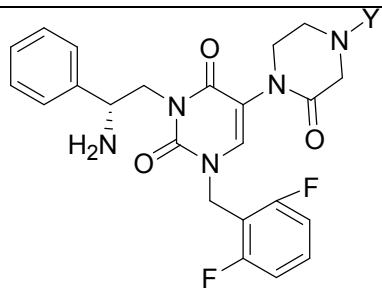
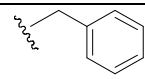
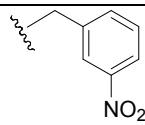
40 A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-5-(2-oxo-piperazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (7) (20 mg, 0,036 mmoles) en DMF (1 ml) se añadieron carbonato de potasio (12 mg, 0,09 mmoles) y bromuro de bencilo (7 mg, 0,040 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se diluyó con diclorometano, y se lavó con agua destilada. La capa orgánica así formada se separó y se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1), y se secó a vacío para producir 22 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 96%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (9H, s), 2,86 (2H, t), 3,32 (2H, s), 3,58 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,04 (1H, m), 4,46 (1H, t), 5,05 (3H, m), 5,53 (1H, m), 6,98 (2H, t), 7,24-7,38 (6H, m), 7,56 (2H, m), 7,71 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,26 (1H, s)

50 Etapa B. 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencil-2-oxo-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona (8-1)

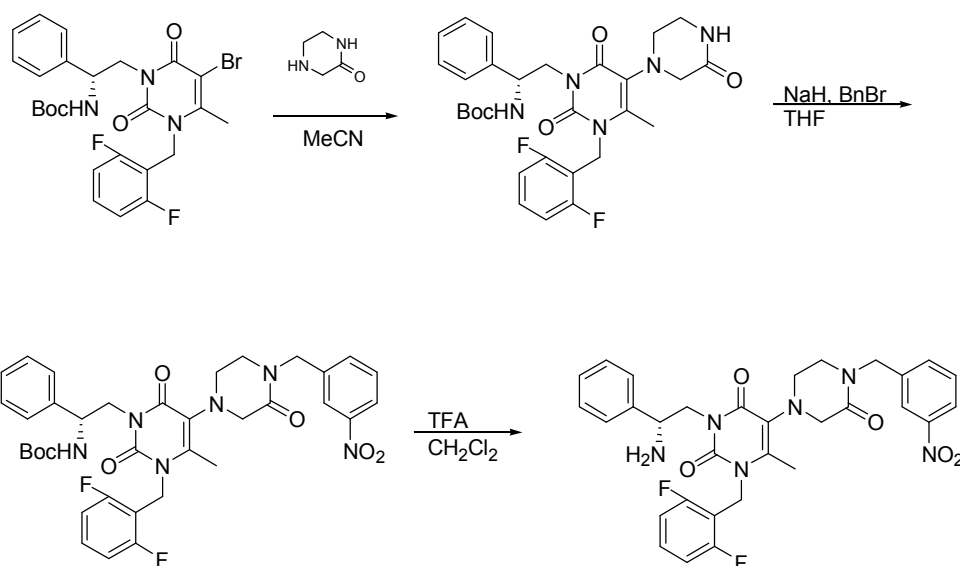
A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-2-oxo-piperazin-1-il)-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico (22 mg, 0,034 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (100 μ l, 1,30 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Esta disolución resultante se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para separar una capa orgánica. Esta capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice amínica (eluyente: diclorometano/metanol, 20/1), y se secó a vacío para producir 18 mg del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 99%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,78 (2H, t), 3,30 (2H, s), 3,49 (2H, t), 3,60 (2H, s), 4,01 (1H, dd), 4,19 (1H, t), 4,34 (1H, dd), 5,00 (2H, s), 6,96 (2H, t), 7,18-7,44 (11H, m), 7,45 (1H, s)

Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 8, más abajo. El compuesto 8-2 se preparó de la misma manera como en los procedimientos, con la excepción de que se usó bromuro de 3-nitrobencilo en vez de bromuro de bencilo en la Etapa A.

[TABLA 8]

			
Nº	-Y	M.W.	Masa
8-1		545,58	546,3
8-2		590,58	591,3

EJEMPLO 9: Síntesis de 3-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-3-oxo-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (9-1)



Etapa A. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-(3-oxo-piperazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico

Se colocaron éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-bromo-3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-

5 pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico (100 mg, 0,182 mmoles) y piperazin-2-ona (187 mg, 1,82 mmoles) en un matraz de microondas a lo largo de cuya pared se añadió entonces 1 ml de acetonitrilo. La disolución se agitó a 140°C durante 3 h mientras se irradiaba con microondas. Tras concentrar a vacío, el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol, 35/1) para producir 60 mg del compuesto como un sólido amarillento (rendimiento 58%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (9H, s), 2,43 (3H, s), 2,86 (1H, m), 3,27 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,74 (1H, m), 4,07 (2H, m), 4,27 (1H, m), 5,04 (1H, m), 5,29 (2H, dd), 5,68 (1H, m), 6,30 (1H, m), 6,90 (2H, t), 7,22-7,37 (6H, m).

Etapa B. Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-3-oxo-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico

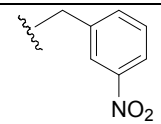
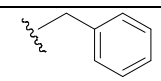
10 Se disolvió éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-(3-oxo-piperazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico (50 mg, 0,0878 mmoles) en 1 ml de THF, con purga de nitrógeno. Mientras estaba en hielo, se añadió NaH al 60% (10 mg, 0,263 mmoles) a la disolución, que se agitó entonces a temperatura ambiente durante 10 min. Nuevamente, mientras se enfriaba en hielo, se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (23 mg, 0,105 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una pequeña cantidad de una disolución saturada de cloruro de amonio antes de extraer con diclorometano. Tras concentrar, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexano/diclorometano, 2/1/0,5) para producir 28 mg del compuesto (42%).

Etapa C. 3-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-3-oxo-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona

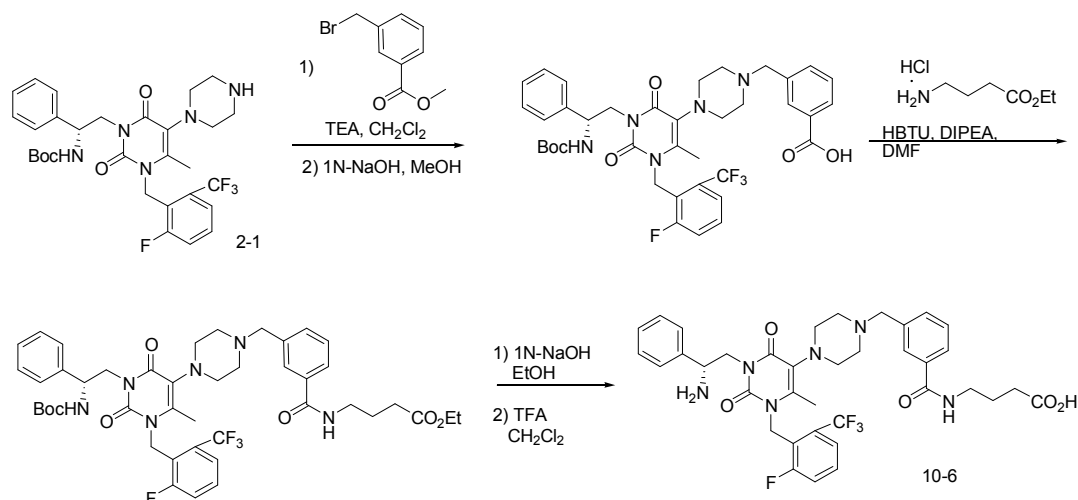
20 A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-{3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-3-oxo-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico (28 mg, 0,0371 mmoles) en 1 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,29 mmoles) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se neutralizó con NaHCO₃ sat., se extrajo con diclorometano, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano/metanol, 20/1) para producir 11 mg de compuesto 9-1 (45%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (3H, s), 2,81 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,30-3,49 (2H, m), 3,72 (1H, m), 4,02-4,22 (3H, m), 4,33 (1H, dd), 4,55 (1H, m), 4,91 (1H, m), 5,23 (2H, dd), 6,92 (2H, t), 7,20-7,37 (6H, m), 7,53 (1H, t), 7,65 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,15 (1H, m).

Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 9, más abajo. El compuesto 9-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó bromuro de bencilo en vez de bromuro de 3-nitro-bencilo en la Etapa B.

[TABLA 9]

Nº	-Y	M.W.	Masa
9-1		604,60	605,0
9-2		559,61	560,5

EJEMPLO 10: Síntesis de ácido 4-(3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-benzoilamino)-butírico (10-6)



Etapa A. Ácido 3-{4-[3-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico

5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (2-1) (363 mg, 0,586 mmoles) en diclorometano (3 ml) se añadieron trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmoles) y éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (152 mg, 0,644 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio antes de extraer con diclorometano. La capa orgánica así formada se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1), y se secó a vacío para producir 394 mg de un sólido amarillento (rendimiento 89%). Este sólido se disolvió en metanol (5 ml), al que se añadió entonces NaOH 1N (3,1 ml, 3,14 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 1,5 h. La disolución se enfrió, se concentró a vacío, y se acidificó hasta pH 3 con HCl 0,2N. Tras extraer con acetato de etilo (50 ml), el extracto se secó y se filtró para producir el compuesto como un sólido amarillento (443 mg, rendimiento cuant.).

15 Etapa B. Éster etílico del ácido 4-(3-{4-[3-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-butírico

20 A una disolución de ácido 3-{4-[3-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico (40 mg, 0,0541 mmoles) e hidrocloreto del éster etílico del ácido 4-amino-butírico (19 mg, 0,108 mmoles) en DMF (0,5 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (38 μ l, 0,216 mmoles), después de lo cual se añadió HBTU (51 mg, 0,162 mmoles) a la disolución, con agitación. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, y se concentró. El residuo se diluyó en EtOAc, y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden. Tras separarla, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1), y se secó a vacío para producir 46 mg del compuesto como un sólido amarillento (rendimiento 99%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (3H, t), 1,34 (9H, s), 1,98 (2H, pentet), 2,31 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,44 (2H, t), 2,53 (2H, m), 2,82 (2H, m), 3,53 (2H, q), 3,64 (4H, m), 4,06 (1H, m), 4,12 (2H, q), 4,24 (1H, t), 5,00 (1H, m), 5,45 (2H, dd), 5,78 (1H, m), 6,30 (0,2H, t), 6,77 (0,8H, t), 7,20-7,41 (8H, m), 7,53 (2H, t), 7,83 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,75 (1H, s)

30 Etapa C. Ácido 4-(3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-butírico (10-6)

35 A una disolución de éster etílico del ácido 4-(3-{4-[3-((R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-butírico (46 mg, 0,0539 mmoles) en etanol (1 ml) se añadió NaOH 1N (0,3 ml, 0,32 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución se diluyó con agua, y se acidificó con HCl 0,3N. Después, la disolución se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol, se secó sobre sulfato de sodio, y se filtró. Tras concentrar, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 20/1) y se secó a vacío para dar 42 mg de un intermedio. Éste se disolvió en diclorometano (1,5 ml), se enfrió hasta 0°C y se mezcló a temperatura ambiente durante 30 min. con TFA (0,15 ml), con agitación. La disolución se ajustó a un pH neutro con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio antes de extraer con EtOAc/metanol. La capa orgánica así formada se lavó nuevamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante LC prep. (agua destilada que contiene MeOH/ácido fórmico al 0,1%) para producir 10 mg de compuesto 10-6 (rendimiento 26%). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,96 (2H, pentet), 2,39 (2H, t), 2,42 (3, s), 2,57-2,78 (4H, m), 3,13 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,64 (2H, m), 4,01 (2H, s), 4,36 (2H, d), 4,65 (1H, m), 5,38 (2H, dd), 7,33-

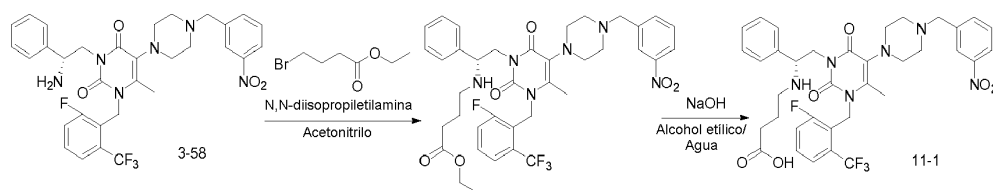
7,49 (6H, m), 7,51 (2H, m), 7,62 (2H, d), 7,83 (1H, d), 7,90 (1H, s), MS (ESI) m/z 725,7 (MH^+).

5 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 10, más abajo. Para la preparación de los compuestos 10-1, 10-2, 10-4 y 10-5, se usaron diferentes ésteres en vez de éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico en la Etapa A. En este contexto, los compuestos 10-1, 10-2, y 10-3 se prepararon, respectivamente, a partir de los intermedios obtenidos en la Etapa B durante la síntesis de los compuestos 10-4, 10-5 y 10-6, con la omisión del procedimiento de hidrólisis en la Etapa C.

[TABLA 10]

Nº	-R	M.W.	Masa
10-1		710,72	711,8
10-2		738,77	739,5
10-3		752,80	753,6
10-4		696,69	697,6
10-5		710,72	711,7
10-6		724,74	725,7

10 **EJEMPLO 11:** Síntesis de ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico (11-1)



Etapa A. Éster etílico del ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico

5 A una disolución de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) (55 mg, 0,086 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (37 μ l, 0,271 mmoles) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (15 μ l, 0,086 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a 95°C durante 12 h. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica así formada se separó y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1), y se secó a vacío para producir 21 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 33%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (3H, t), 1,65 (2H, m), 2,24 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,37-2,50 (4H, m), 2,74 (2H, m), 3,60 (4H, m), 4,02-4,09 (4H, m), 4,16 (1H, m), 5,40 (2H, dd), 7,20-7,40 (7H, m), 7,49 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 8,18 (1H, s)

15 Etapa B. Ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico (11-1)

20 A una disolución de éster etílico del ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico (21 mg, 0,028 mmoles) en etanol (1 ml)/agua destilada (700 μ l) se añadió lentamente NaOH 1N (280 μ l, 0,28 mmoles). Esta disolución se agitó a 60°C durante 3 h y se concentró. El residuo se neutralizó con HCl 0,2N, y se diluyó con diclorometano, después de lo cual la capa orgánica así formada se separó. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 18 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,69 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,42-2,78 (8H, m), 3,62 (4H, m), 4,05 (1H, dd), 4,29 (1H, dd), 4,42 (1H, dd), 5,41 (2H, s), 7,22 (1H, m), 7,28-7,42 (6H, m), 7,47 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,74 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 8,21 (1H, s).

25 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 11, más abajo. El compuesto 11-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-84) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. Los compuestos 11-3, 11-7, 11-8, 11-10 y 11-11 se prepararon de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usaron en la Etapa A 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-66) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58), y diferentes compuestos de bromuro en vez de éster etílico del ácido 4-bromo-butírico. El compuesto 11-4 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó 3-[(R)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metil-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-9) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-5 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó 3-[(R)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-8) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-6 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-7) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-9 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó un compuesto de bromuro diferente en vez de éster etílico del ácido 4-bromo-butírico en la Etapa A. El compuesto 11-12 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-(oxazol-2-il)bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-101) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-13 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó (R)-3-((4-(3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)piperazin-1-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo (3-104) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-14 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó (R)-2-((4-(3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-

(trifluorometil)bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)piperazin-1-il)metil)-6-fluorobenzonitrilo (3-105) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-15 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó 3-((R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-18) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-16 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que se usó 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-5-((R)-3-metil-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3-108) en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) en la Etapa A. El compuesto 11-17 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58), en la Etapa A se usó 3-((R)-2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-5-((S)-3-metil-4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona (3-109). El compuesto 11-18 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58), en la Etapa A se usó (S)-3-(2-amino-2-(furan-2-il)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-5-(4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona (6-19). El compuesto 11-19 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58), en la Etapa A se usó (R)-3-(2-amino-2-(tiofen-3-il)etil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-5-(4-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)piperazin-1-il)pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona (6-20).

[TABLA 11]

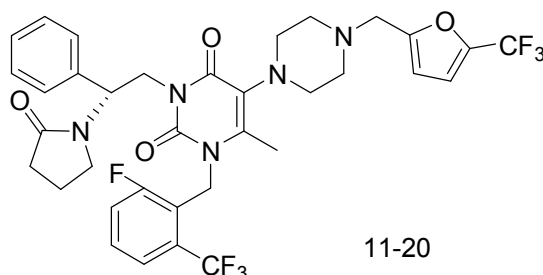
Nº	-R ₃	-Y	-A	-NH-R ₁	M.W.	Masa
11-1					726,72	727,4
11-2					749,72	750,3
11-3					739,68	740,3
11-4					771,7	772,3
11-5					787,7	788,3

ES 2 549 502 T3

11-6					769,71	770,2
11-7					711,63	712,6
11-8					753,71	754,5
11-9					776,71	777,5
11-10					803,70	804,4
11-11					737,66	738,4
11-12					748,77	749,5
11-13					724,72	724,3
11-14					724,72	724,3
11-15					779,74	780,2
11-16					753,71	754,4
11-17					753,71	754,3

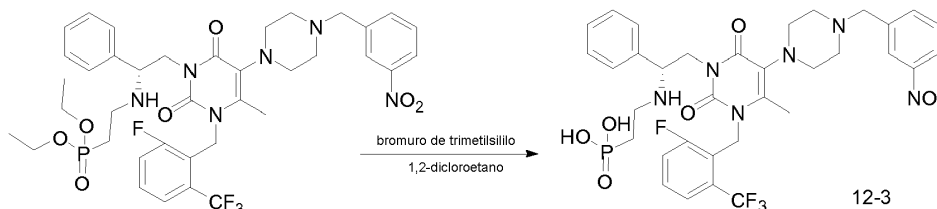
11-18					729,64	730,2
11-19					745,71	746,2

En cuanto al compuesto 11-20, se aisló separando por filtración los compuestos relacionados generados en el procedimiento de hidrólisis final durante la síntesis del compuesto 11-3, usando cromatografía en columna.



- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,82 (2H, m), 2,18-2,28 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,55 (2H, m), 2,80 (3H, m), 3,56-3,68 (5H, m), 4,13 (1H, m), 4,85 (1H, t), 5,16 (1H, m), 5,62 (1H, m), 5,77 (1H, m), 6,30 (1H, d), 6,72 (1H, m), 7,18-7,41 (7H, m), 7,52 (1H, m) MS (ESI) *m/z* 722,3 (MH⁺)

EJEMPLO 12: Síntesis de ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico (12-3)



- 10 Etapa A. Ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico (12-3)

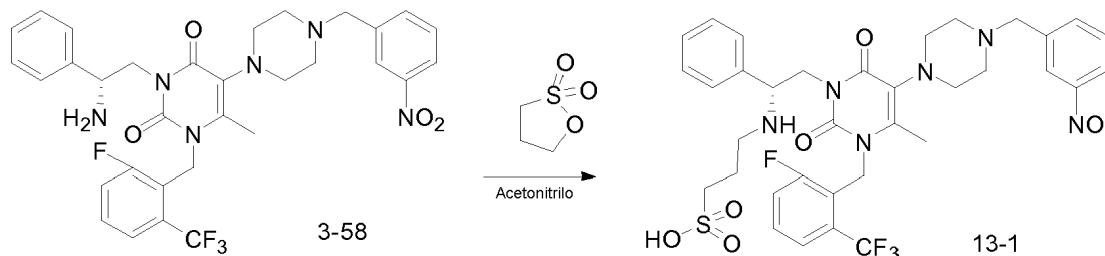
- 15 A una disolución de éster dietílico del ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico (20 mg, 0,025 mmoles) en 1,2-dicloroetano se añadió lentamente bromuro de trimetilsililo (20 μl, 0,149 mmoles). La disolución se agitó a 45°C durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno y se concentró. El residuo se disolvió durante 30 min. en una mezcla de acetato de etilo (2 ml) y agua destilada (2 ml) con agitación, después de lo cual la capa acuosa se separó. La capa acuosa se dejó pasar a través de un filtro de algodón, se liofilizó, y después se purificó mediante LC prep. (eluyente: agua destilada que contiene metanol/ácido fórmico al 0,1%, 2/3) para producir 8 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 43%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,82 (2H, m), 2,28-2,60 (4H, m), 2,40 (3H, s), 2,83 (2H, d), 3,03 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,72 (2H, s), 4,43 (2H, d), 4,63 (1H, t), 5,41 (2H, s), 7,33-7,64 (9H, m), 7,79 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,30 (1H, s).

- 25 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 12, más abajo. El compuesto 12-1 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de éster dietílico del ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico, en la Etapa A se usó éster dietílico del ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico. El compuesto 12-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de éster dietílico del ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico, en la Etapa A se usó éster dietílico del ácido [3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propil]-fosfónico.

[TABLA 12]

Nº	-NH-R ₁	-Y	M.W.	Masa
12-1			761,62	762,6
12-2			775,65	776,5
12-3			748,66	749,6

EJEMPLO 13: Síntesis de ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propano-1-sulfónico (13-1)



5

Etapa A. Ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propano-1-sulfónico (13-1)

10

Se disolvieron 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) (23 mg, 0,036 mmoles) y 1,3-propanona (7 μ l, 0,072 mmoles) a 90°C durante 12 h en acetonitrilo (2 ml) con agitación. Tras concentrar la disolución, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 8/1), y se secó a vacío para producir 25 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 93%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,16 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,35-2,50 (3H, m), 2,64 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,05 (2H, m), 3,23 (1H, m), 3,39-3,53 (4H, m), 4,08 (1H, dd), 4,76 (2H, m), 5,36 (2H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,33-7,40 (4H, m), 7,45-7,56 (4H, m), 7,67 (1H, d), 8,10 (2H, m)

15

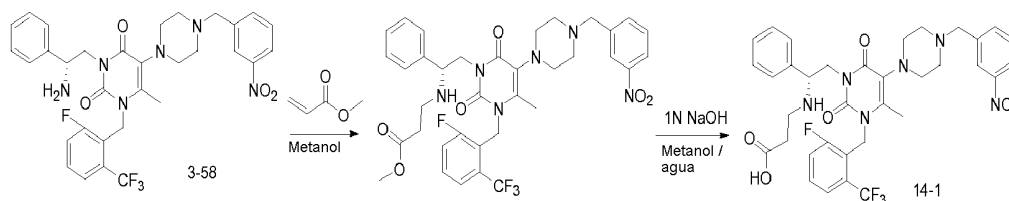
Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 13, más abajo. El compuesto 13-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58), en la Etapa A se usó 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-66).

20

[TABLA 13]

Nº	-Y	M.W.	Masa
13-1		762,77	763,6
13-2		775,73	776,7

EJEMPLO 14: Síntesis de ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propiónico (14-1)



5

Etapa A. Éster metílico del ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propiónico

En un tubo cerrado, se mezclaron 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58) (20 mg, 0,031 mmoles), acrilato de metilo (9 μ l, 0,093 mmoles), y metanol (2 ml) a 70°C durante 4 h con agitación. La disolución resultante se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 20/1) y se secó a vacío para producir 17 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 74%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,17 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,38 (2H, t), 2,40-2,77 (6H, m), 3,58 (7H, m), 4,02-4,20 (3H, m), 5,39 (2H, d), 7,20-7,55 (9H, m), 7,77 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,17 (1H, s)

15 Etapa B. Ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propiónico (14-1)

A una disolución de éster metílico del ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propiónico (17 mg, 0,023 mmoles) en metanol (1 ml)/agua destilada (500 μ l) se añadió lentamente NaOH 1N (400 μ l, 0,40 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 12 h. La disolución se concentró, y el residuo se neutralizó con cloruro de amonio saturado acuoso y se diluyó en diclorometano para separar una capa orgánica. Ésta se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 15 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 99%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20-2,32 (3H, m), 2,40 (3H, s), 2,40-2,83 (7H, m), 3,61 (2H, m), 3,63 (2H, s), 4,02 (1H, dd), 4,25 (1H, dd), 4,49 (1H, dd), 5,44 (2H, dd), 7,26 (1H, m), 7,37-7,58 (8H, m), 7,76 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,24 (1H, s).

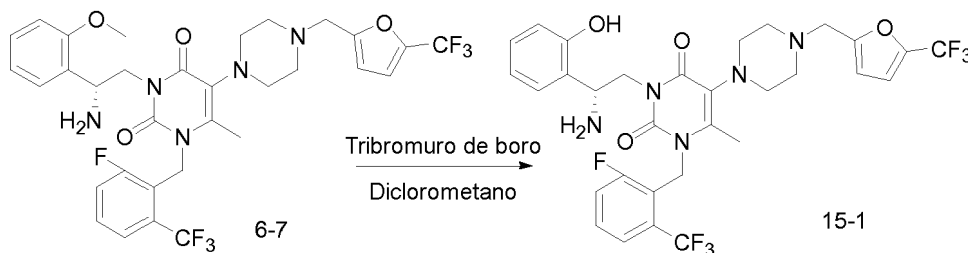
Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 14, más abajo. El compuesto 14-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-58), en la Etapa A se usó 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-66).

30

[TABLA 14]

Nº	-Y	M.W.	Masa
14-1		712,69	713,5
14-2		725,65	726,6

EJEMPLO 15: Síntesis de 3-[(R)-2-amino-2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (15)



5

Etapa A. 3-[(R)-2-Amino-2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (15)

Una disolución de 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-7) (75 mg, 0,110 mmoles) en diclorometano anhidro (3 ml) se enfrió hasta 0°C. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente tribromuro de boro (550 µl, 0,550 mmoles) a la disolución, que se calentó entonces hasta 40°C y se agitó durante 12 h. La adición de metanol (5 ml) fue seguida de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Tras concentrar la disolución, el residuo se diluyó en diclorometano, y la capa orgánica así formada se separó y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 68 mg del compuesto como una espuma amarillenta pálida (rendimiento 92%) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,21-2,35 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,52 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,49 (1H, m), 4,64 (1H, m), 5,39 (2H, dd), 6,33 (1H, m), 6,73-6,83 (3H, m), 7,04-7,23 (3H, m), 7,40 (1H, q), 7,54 (1H, d).

Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 15, más abajo. El compuesto 15-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-7), en la Etapa A se usó 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-2).

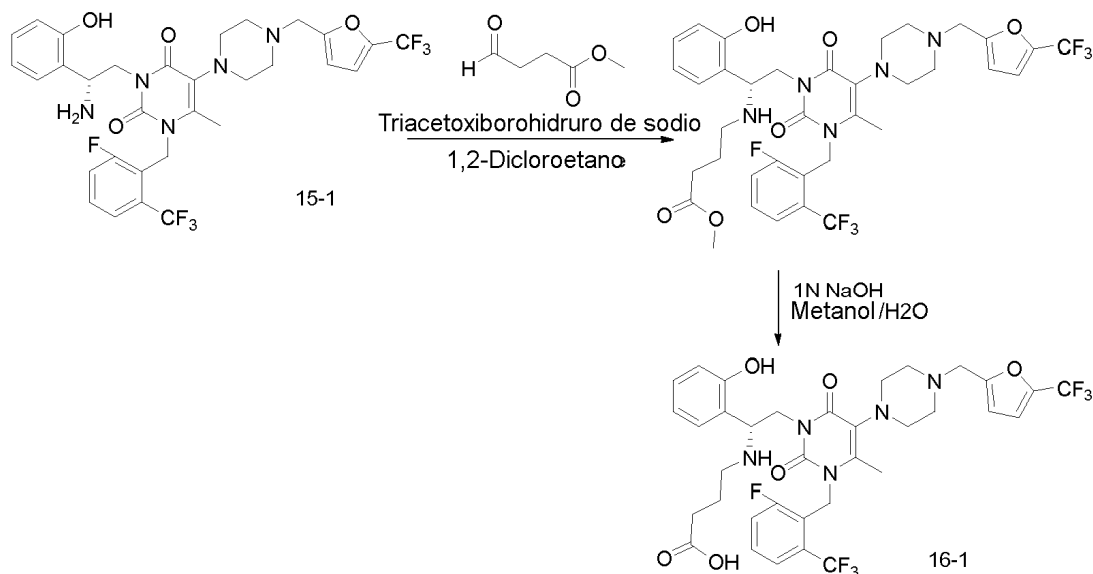
20

[TABLA 15]

Nº	-Y	M.W.	Masa
15-1		669,59	670,4
15-2		656,63	657,7

EJEMPLO 16: Síntesis de ácido 4-[(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-butírico (16-1)

5



EtapA. Éster metílico del ácido 4-[(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-butírico

A una disolución de 3-[(R)-2-amino-2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (15-1) (67 mg, 0,100 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se añadieron éster metílico del ácido 4-oxo-butírico (17 mg, 0,150 mmoles) y triacetoxiborohidruo de sodio (42 mg, 0,200 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1), y se secó a vacío para producir 40 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 53%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,79 (2H, m), 2,20-2,33 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,48 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,80 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,63 (3H, s), 4,06-4,15 (2H, m), 4,42 (1H, dd), 5,42 (2H, dd), 6,30 (1H, d), 6,72-6,78 (3H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, d)

EtapA. Ácido 4-[(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-

piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-butírico (16-1)

5 A una disolución de éster metílico del ácido 4-[(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-butírico (40 mg, 0,052 mmoles) en metanol (1 ml) se añadió lentamente NaOH 1N (520 μ l, 0,52 mmoles). La disolución se agitó a 60°C durante 12 h, y se concentró. El residuo se neutralizó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se diluyó en diclorometano/metanol (10/1) para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 7/1), y se secó a vacío para producir 18 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 39%).

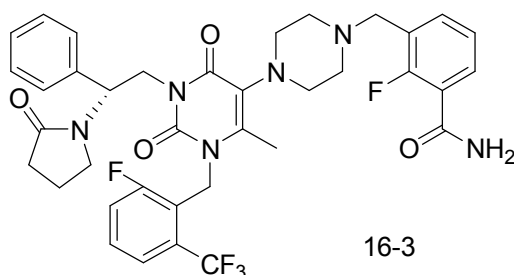
10 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 16, más abajo. El compuesto 16-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-[(R)-2-amino-2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (15-1), en la Etapa A se usó 3-(R)-((4-3-(2-amino-2-feniletíl)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-metil)-2-fluorobenzamida (3-100).

15

[TABLA 16]

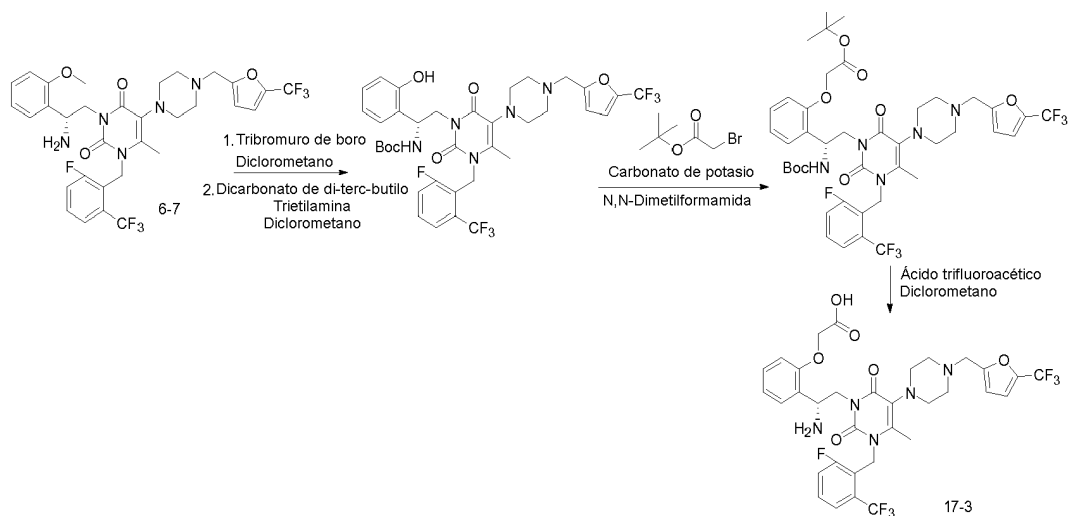
Nº	-Y	-R	M.W.	Masa
16-1			755,7	756,3
16-2			742,73	743,5

En cuanto al compuesto 16-3, éste se aisló separando por filtración los compuestos relacionados generados en el procedimiento de hidrólisis final durante la síntesis del compuesto 16-2 a través de cromatografía en columna.



20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,82 (2H, m), 2,18-2,30 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,54 (2H, m), 2,80 (3H, m), 3,56-3,65 (5H, m), 4,13 (1H, m), 4,84 (1H, t), 5,17 (1H, m), 5,61 (1H, m), 5,78 (1H, m), 5,84 (1H, m), 6,70 (1H, m), 7,18-7,41 (8H, m), 7,52 (1H, m), 7,64 (1H, m), 8,00 (1H, m) MS (ESI) *m/z* 725,6 (MH⁺)

25 **EJEMPLO 17: Síntesis de ácido [2-((R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-etil)-fenoxi]-acético (17-3)**



Etapa A. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-(2-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico

Una disolución de 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-7) (250 mg, 0,364 mmoles) en diclorometano anhidro (10 ml) se enfrió hasta -78°C . En una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente tribromuro de boro (1,8 ml, 1,82 mmoles) a la disolución, que se calentó entonces lentamente hasta 40°C y se agitó durante 12 h. Se añadió metanol (10 ml) a la disolución, que se agitó entonces a temperatura ambiente durante 20 min. Tras concentrar la disolución, el residuo se diluyó en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica así formada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró para producir una espuma parduzca (RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,20-2,33 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,49 (2H, m), 2,79 (2H, m), 3,50-3,62 (2H, s), 3,61 (2H, s), 4,19 (1H, dd), 4,42 (1H, dd), 4,51 (1H, dd), 5,42 (2H, dd), 6,29 (1H, d), 6,73-6,83 (3H, m), 7,05-7,26 (3H, m), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, d)). A una disolución de la espuma parduzca en diclorometano (10 ml) se añadieron trietilamina (66 μl , 0,545 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (80 μl , 0,400 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a 40°C durante 3 h. La disolución se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1,5/1/1), y se secó a vacío para producir 200 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 71%).

Etapa B. Éster terc-butílico del ácido [2-((R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etil)-fenoxi]-acético

Una disolución de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-(2-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (100 mg, 0,13 mmoles), carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmoles), y éster terc-butílico del ácido bromo-acético (38 μl , 0,26 mmoles) se disolvieron a 70°C durante 4 h en DMF (1 ml) con agitación, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La disolución se diluyó en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica así formada se separó y se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 2/1), y se secó a vacío para producir 51 mg del compuesto como un aceite blanco (rendimiento 44%).

Etapa C. Ácido [2-((R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etil)-fenoxi]-acético (17-3)

A una disolución de éster terc-butílico del ácido [2-((R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etil)-fenoxi]-acético (51 mg, 0,058 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (500 μl , 6,50 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica así formada se separó. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 7/1), y se secó a vacío para producir 36 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 86%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,00-2,50 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,67 (2H, m), 3,30-3,62 (4H, m), 4,10-4,60 (4H, m), 4,81 (1H, m), 5,20-5,50 (2H, m), 6,34 (1H, m), 6,70 (1H, m), 6,77-6,87 (2H, m), 7,10-7,20 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,49 (1H, d)

Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 17, más abajo. El compuesto 17-1 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-

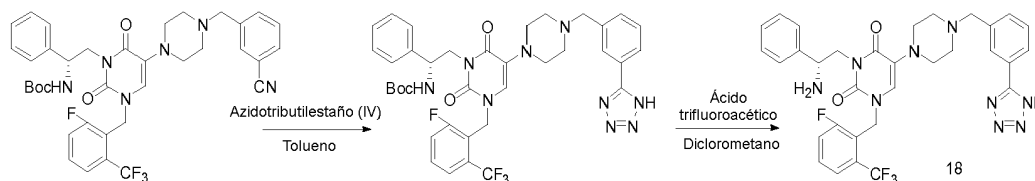
ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-7), en la Etapa A se usó 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (6-2). El compuesto 17-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de éster terc-butílico del ácido bromo-acético, en la Etapa B se usó un compuesto de bromuro diferente.

5

[TABLA 17]

Nº	-R _{3a}	-Y	M.W.	Masa
17-1			714,66	715,5
17-2			742,72	743,5
17-3			727,63	728,2

EJEMPLO 18: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-piperazin-1-il}-1H-pirimidin-2,4-diona (18)



10 Etapa A. Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-2,6-dioxo-5-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-piperazin-1-il}-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-1-fenil-etil]-carbámico

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-[4-(3-ciano-bencil)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil]-carbámico (35 mg, 0,049 mmoles), y azidotributilestaño (IV) (16 μ l, 0,059 mmoles) a 120°C durante 10 h en tolueno (1 ml) con agitación. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de la adición de azidotributilestaño (IV) (20 μ l, 0,074 mmoles) a la misma y agitación a 120°C durante otras 2 h. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó en diclorometano, y se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio en ese orden. La capa orgánica así formada se separó y se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 6/1), y se secó a vacío para producir 20 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 54%).

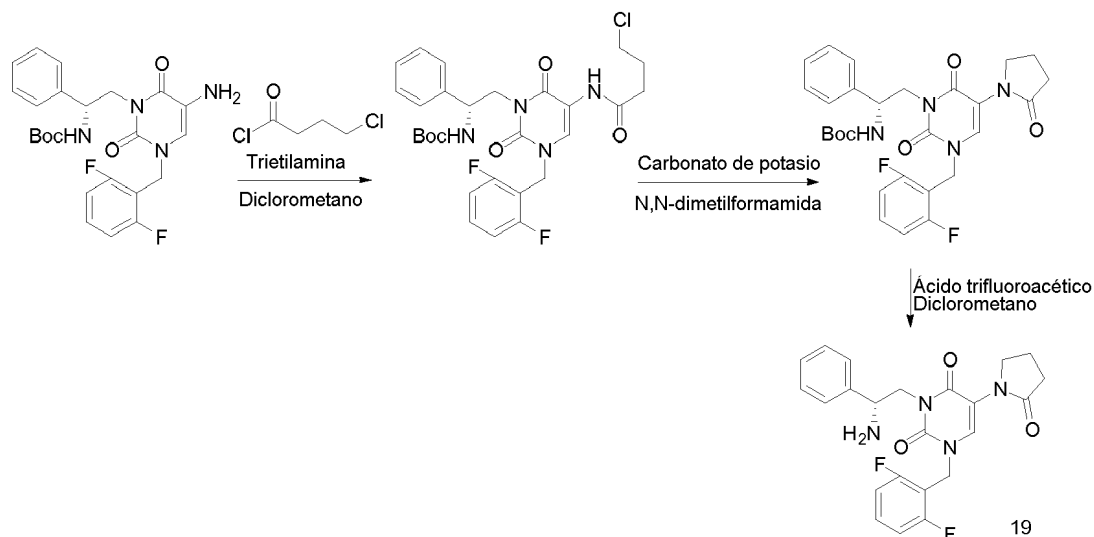
Etapa B. 3-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-piperazin-1-il}-1H-pirimidin-2,4-diona (18)

A una disolución de éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-2,6-dioxo-5-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-piperazin-1-il}-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-1-fenil-etil]-carbámico (20 mg, 0,027 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (100 μ l, 1,30 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para

25

separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando LC prep. (eluyente: agua destilada que contiene metanol/ácido fórmico al 0,1%, 3/7 → 95/5, cada 15 min.), y se secó a vacío para producir 5 mg del compuesto como un aceite amarillento pálido (rendimiento 30%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 2,40 (3H, s), 2,51-2,64 (4H, m), 3,07 (2H, m), 3,61 (2H, m), 3,94 (2H, s), 4,34 (2H, m), 4,62 (1H, t), 5,38 (2H, d), 7,32-7,56 (9H, m), 7,62 (1H, d), 8,01-8,04 (2H, m) MS (ESI) *m/z* 664,5 (MH⁺)

EJEMPLO 19: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (19) (Compuesto de referencia)



Etapa A. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-cloro-butirilamino)-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-amino-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (42 mg, 0,089 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadieron, en este orden, trietilamina (25 µl, 0,178 mmoles) y cloruro de 4-cloro-butirilo (11 µl, 0,097 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 2/1/1), y se secó a vacío para producir 40 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 78%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (9H, s), 2,17 (2H, p), 2,57 (2H, t), 3,63 (2H, t), 4,10 (1H, m), 4,34 (1H, t), 4,99-5,14 (3H, m), 5,47 (1H, d), 6,96 (2H, m), 7,24-7,39 (6H, m), 7,72 (1H, s), 8,65 (1H, s)

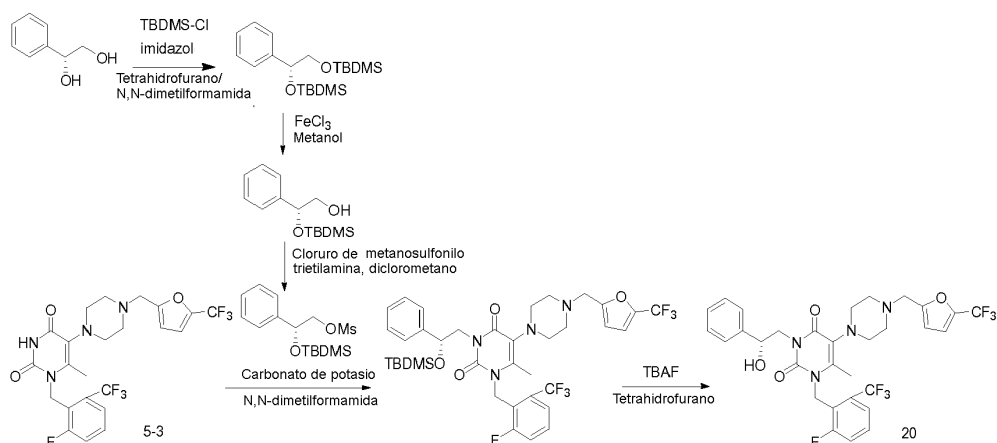
Etapa B. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-cloro-butirilamino)-3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (30 mg, 0,052 mmoles) y carbonato de potasio (30 mg, 0,217 mmoles) a temperatura ambiente durante 6 h en DMF (1 ml) con agitación. La disolución se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1), y se secó a vacío para producir 25 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (9H, s), 2,15 (2H, p), 2,51 (2H, t), 3,80 (2H, m), 4,03 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,98-5,13 (3H, m), 5,57 (1H, d), 6,97 (2H, m), 7,22-7,40 (6H, m), 7,62 (1H, s)

Etapa C. 3-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (19)

A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-2,6-dioxo-5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (25 mg, 0,046 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (100 µl, 1,30 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 20/1), y se secó a vacío para producir 15 mg del compuesto 19 (rendimiento 75%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,13 (2H, p), 2,50 (2H, t), 3,74 (2H, m), 4,02 (1H, dd), 4,20 (1H, dd), 4,34 (1H, dd), 5,04 (2H, s), 6,96 (2H, m), 7,23-7,39 (6H, m), 7,57 (1H, s)

EJEMPLO 20: Síntesis de 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (20)



Etapa A. [(R)-1,2-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-benceno

Se mezclaron (R)-1-fenil-etano-1,2-diol (276 mg, 2 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (663 mg, 4,4 mmoles) y se disolvieron en DMF (5 ml)/THF (1,5 ml). A la disolución se añadió imidazol (408 mg, 6 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h. Tras concentrar la disolución, el residuo se diluyó en éter etílico (20 cc) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua destilada y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, en ese orden. A la capa orgánica así formada se añadió sulfato de sodio. La agitación durante 5 min. fue seguida de filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se secó a vacío para producir 450 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 62%).

Etapa B. 2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-etanol

A una disolución de [(R)-1,2-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-benceno (625 mg, 1,7 mmoles) en metanol (3 ml) se añadió lentamente cloruro férrico (III) (276 mg, 1,7 mmoles) con agitación a temperatura ambiente. Cuando se monitorizó que la reacción estaba terminada alrededor de 25 min. después de la adición, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La disolución se extrajo con éter etílico, y la capa orgánica así formada se separó. A la capa orgánica se añadió sulfato de sodio, seguido de agitación durante 5 min., y se filtró. El filtrado se concentró y se secó a vacío, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 16/1), y se secó a vacío para producir 270 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 63%).

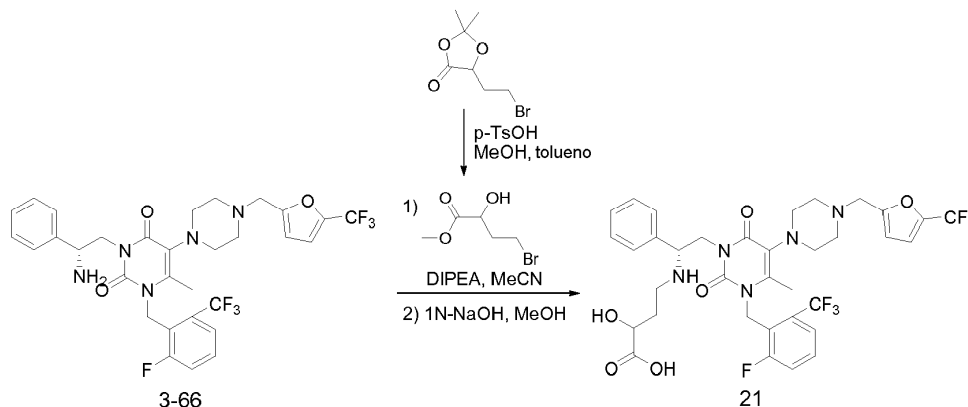
Etapa C. 3-[(R)-2-(Terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona

A una disolución de 2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-etanol (85 mg, 0,337 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadieron, en este orden, trietilamina (61 μ l, 0,44 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (27 μ l, 0,35 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 min. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para separar una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y se secó durante 30 min. a vacío para dar éster (R)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-etílico del ácido metanosulfónico. Se disolvieron éster (R)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-etílico del ácido metanosulfónico, 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (5-3) (60 mg, 0,112 mmoles) y carbonato de potasio (77 mg, 0,560 mmoles) a 70°C durante 12 h en DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno con agitación. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo, 5/1) y se secó a vacío para producir 83 mg del compuesto como un sólido blanco (rendimiento 97%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,23 (3H, s), -0,11 (3H, s), 0,80 (9H, s), 2,25 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,47 (2H, m), 2,80 (2H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,83 (1H, dd), 4,36 (1H, dd), 5,13 (1H, dd), 5,26-5,50 (2H, m), 6,30 (1H, d), 6,73 (1H, m), 7,16-7,43 (7H, m), 7,53 (1H, d)

Etapa D. 1-(2-Fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (20)

A una disolución de 3-[(R)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-fenil-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (83 mg, 0,108 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (220 μ l en tetrahidrofurano 1,0 M, 0,220 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano, para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1/1/1), y se secó a vacío para producir 50 mg del compuesto como una espuma blanca (70%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,26 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,51 (2H, m), 2,81 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,63 (2H, s), 3,88 (1H, d), 4,26 (1H, s), 4,28 (1H, d), 5,02 (1H, m), 5,41 (2H, s), 6,31 (1H, d), 6,73 (1H, m), 7,20-7,48 (7H, m), 7,55 (1H,

d)

EJEMPLO 21: Síntesis de ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-2-hidroxi-butírico (21)

5

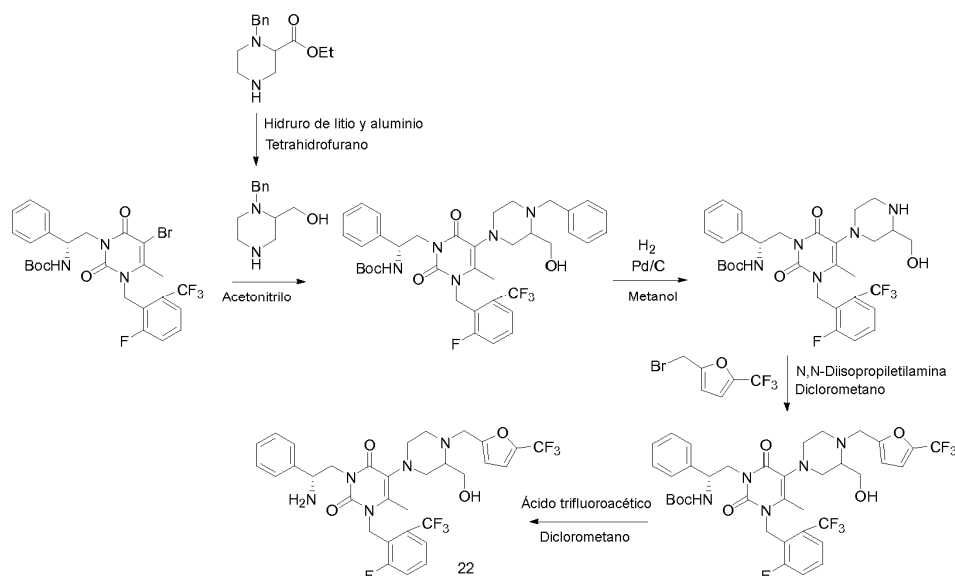
Etapa A. Síntesis de éster metílico del ácido 4-bromo-2-hidroxi-butírico

A una disolución de 5-(2-bromo-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (sintetizada como se enseña en Tetrahedron Letters, 1997, 38, 28, 4935) (93 mg, 0,416 mmoles) en tolueno (0,5 ml) se añadieron p-TsOH.H₂O (8 mg, 0,0415 mmoles) y metanol (0,5 ml), seguido de agitación toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentró a vacío, se diluyó con diclorometano, y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica así formada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró para producir 68 mg del compuesto como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,98 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,96 (1H, d), 3,56 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,37 (1H, pentet)

Etapa B. Síntesis de ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-2-hidroxi-butírico (21)

A una disolución de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona (3-66) (60 mg, 0,0918 mmoles) y éster metílico del ácido 4-bromo-2-hidroxi-butírico (54 mg, 0,275 mmoles) en acetonitrilo (1,5 ml) se añadió N,N-diisopropiletamina (24 µl, 0,182 mmoles), seguido de agitación toda la noche a 90°C. La disolución se enfrió, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica así formada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Tras concentrar el filtrado, el residuo se purificó mediante TLC Prep. con EtOAc/hexano/diclorometano (2/1/1) para producir 15 mg de un intermedio (rendimiento 21%). A una disolución del intermedio en metanol (0,5 ml) se añadió NaOH 1N (0,12 ml, 0,117 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió de forma gradual HCl 0,2N para formar precipitados blancos. La suspensión se extrajo tres veces con una mezcla de diclorometano/metanol, y las capas orgánicas así formadas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Tras concentrar el filtrado, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10/1), para producir 7 mg del compuesto 21 (rendimiento 48%). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,88-2,04 (2H, m), 2,31 (2H, t), 2,39 (3H, s), 2,46 (1H, d), 2,58 (1H, d), 2,84 (2H, m), 2,92 (2H, m), 3,54 (2H, m), 3,66 (2H, s), 3,91 (2H, q), 4,34 (2H, m), 4,46 (1H, m), 4,60 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,49 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,32-7,41 (6H, m), 7,51 (2H, m), 7,61 (2H, d). MS (ESI) *m/z* 756,5 (MH⁺)

EJEMPLO 22: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[3-hidroximetil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (22)



Etapa A. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-3-hidroxiometil-piperazin-1-il)-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

5 A una disolución de éster etílico del ácido 1-bencil-piperazin-2-carboxílico (sintetizado como se enseña en Synthesis 11 1992 1065-1067/4 1991 318-319) (500 mg, 2,01 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) (4 ml en THF 1,0 M, 4,02 mmoles) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se enfrió hasta 0°C. La adición lenta de agua (100 µl), NaOH 1N (100 µl), y agua (300 µl) en ese orden produjo una suspensión blanca. A ésta se añadió una pequeña cantidad de carbonato de potasio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 min. Tras filtrar a través de un filtro de algodón, el filtrado se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 290 mg de (1-bencil-piperazin-2-il)-metanol (sólido blanco, rendimiento 70%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,28 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,87 (2H, m), 3,01 (2H, m), 3,34 (1H, d), 3,49-3,65 (2H, d), 4,02 (1H, dd), 4,07 (1H, d), 7,25-7,32 (5H, m)

15 Se colocaron (1-bencil-piperazin-2-il)-metanol (200 mg, 0,97 mmoles), éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-bromo-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (50 mg, 0,083 mmoles), y acetonitrilo (1 ml) en una vasija de microondas, y se agitó a 120°C durante 3 h con irradiación de microondas. Tras concentrar la disolución, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1/1/1), y se secó a vacío para producir 20 mg de un aceite incoloro (rendimiento 33%) 을 얻었다. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (9H, s), 2,23 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,41-2,66 (2H, m), 2,85 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,93-4,15 (3H, m), 4,21 (1H, m), 5,03 (1H, m), 5,42 (2H, dd), 5,74 (1H, m), 7,21 (2H, m), 7,18-7,26 (10H, m), 7,54 (1H, d)

Etapa B. Éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-(3-hidroxiometil-piperazin-1-il)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico

25 A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[5-(4-bencil-3-hidroxiometil-piperazin-1-il)-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (20 mg, 0,028 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió paladio al 10%/carbono (5 mg) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación de la disolución a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno. La disolución se dejó pasar a través de un filtro de algodón para eliminar el paladio/carbono, y el filtrado se concentró y se secó a vacío para producir éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-(3-hidroxiometil-piperazin-1-il)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico.

Etapa C. Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[3-hidroxiometil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico

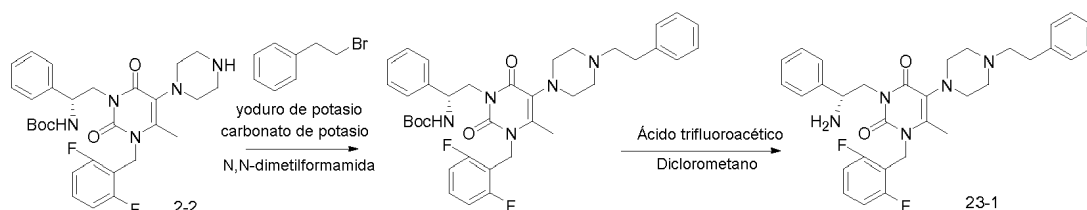
35 A una disolución de éster terc-butílico del ácido {(R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-(3-hidroxiometil-piperazin-1-il)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil}-carbámico (0,028 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (10 µl, 0,056 moles) y 2-bromometil-5-trifluorometil-furano (7,6 mg, 0,034 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Tras concentrar la disolución, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1/2/1), y se secó a vacío para producir 17 mg de un aceite blanco (rendimiento 77%).

Etapa D. 3-((R)-2-Amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[3-hidroxiometil-4-(5-trifluorometil-furan-2-

ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona (22)

5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[3-hidroxiometil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico (17 mg, 0,022 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (100 μ l, 1,30 mmoles), seguido de a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Tras concentrar la capa orgánica así formada, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 12 mg del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 81%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,29 (3H, s), 2,50 (3H, m), 2,86 (2H, m), 3,50-3,76 (3H, m), 3,95 (2H, m), 4,04 (2H, m), 4,21 (1H, t), 4,36 (1H, dd), 5,40 (2H, dd), 6,30 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,33 (2H, t), 7,40 (3H, m), 7,54 (1H, d) MS (ESI) m/z 684,4 (MH⁺)

EJEMPLO 23: Síntesis de 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (23-1)



15 Etapa A. Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico

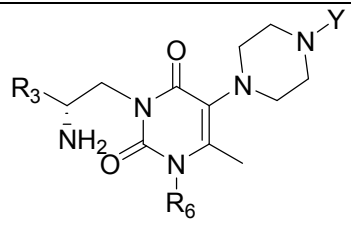
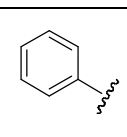
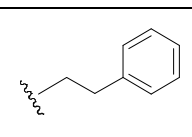
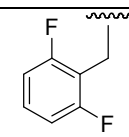
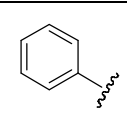
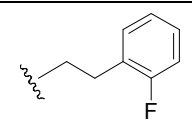
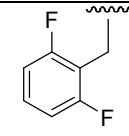
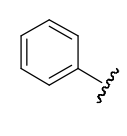
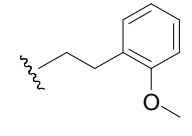
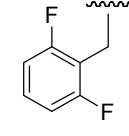
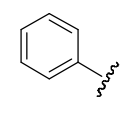
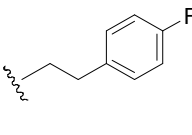
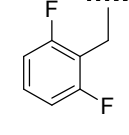
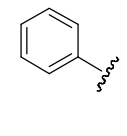
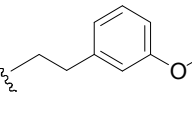
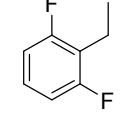
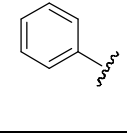
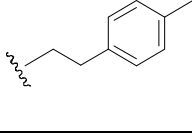
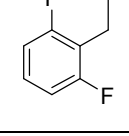
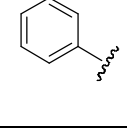
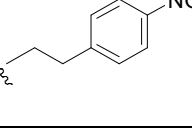
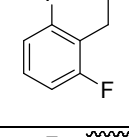
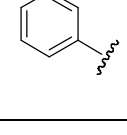
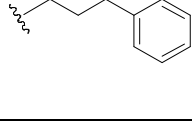
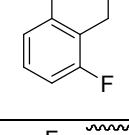
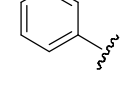
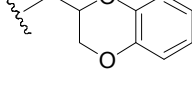
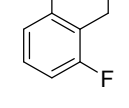
20 A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-piperazin-1-il-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico (2-2) (30 mg, 0,054 mmoles) en DMF (1 ml) se añadieron carbonato de potasio (15 mg, 0,108 mmoles), KI (1,3 mg, 0,0081 mmoles), y (2-bromo-etil)-benceno (11,0 mg, 0,059 mmoles) en ese orden, seguido de agitación a 80°C durante 4 h. La disolución se diluyó en diclorometano y se lavó con agua destilada. Tras concentrar la capa orgánica así formada, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo/diclorometano, 1/1/1), y se secó a vacío para producir 25 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 70%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (9H, s), 2,22 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,49 (2H, m), 2,63 (2H, t), 2,82 (2H, t), 2,88 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,04 (1H, dd), 4,25 (1H, t), 5,01 (1H, m), 5,01-5,36 (2H, dd), 5,84 (1H, m), 6,89 (2H, t), 7,17-7,40 (11H, m)

25 Etapa B. 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona (23-1)

30 A una disolución de éster terc-butílico del ácido ((R)-2-[3-(2,6-difluoro-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etil)-carbámico (25 mg, 0,038 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (70 ml, 0,91 moles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 12 mg del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 57%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,50 (2H, m), 2,61 (2H, dd), 2,81 (2H, dd), 2,89 (2H, m), 3,58 (2H, m), 4,05 (1H, dd), 4,20 (1H, t), 4,36 (1H, dd), 5,22 (2H, dd), 5,84 (1H, m), 6,89 (2H, t), 7,19-7,41 (11H, m)

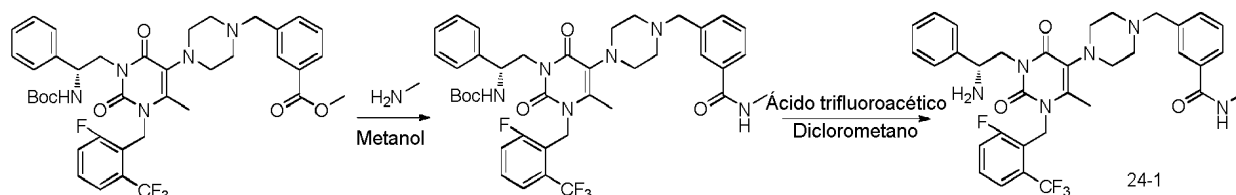
35 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 23, más abajo. Los compuestos 23-2 a 23-9 se prepararon de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de (2-bromo-etil)-benceno, en la Etapa A se usaron diferentes compuestos de bromuro.

[TABLA 23]

					
N°	-R ₃	-Y	-R ₆	M.W.	Masa
23-1				559,65	560,3
23-2				577,64	578,3
23-3				589,68	590,5
23-4				577,64	578,4
23-5				589,68	590,5
23-6				573,68	574,4
23-7				604,65	605,2
23-8				573,68	574,5
23-9				603,66	604,3

EJEMPLO 24: Síntesis de ácido 4-[(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-butírico

(24-1)



Etapa A. (R)-(2-(3-(2-Fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4-metil-5-(4-(3-(metilcarbamoil)bencil)piperazin-1-il)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-1-feniletil)carbamato de terc-butilo

- 5 Se agitaron (R)-3-((4-(3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)piperazin-1-il)metil)benzoato de metilo (un precursor del compuesto 3-72) (35 mg) y una disolución metanólica 2,0 M de metilamina (5 ml) a 90°C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente. La disolución se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 30/1), y se secó a vacío para producir 28 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 78%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (9H, s), 2,19 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,50 (2H, m), 2,77 (2H, m), 3,04 (3H, d), 3,56 (2H, s), 3,64 (2H, m), 4,07 (1H, m), 4,28 (1H, m), 5,04 (1H, m), 5,41 (2H, m), 5,77 (1H, d), 6,28 (1H, m), 7,17-7,42 (8H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 7,73 (1H, s)

Etapa B. (R)-3-((4-(3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)piperazin-1-il)metil)-N-metilbenzamida(24-1)

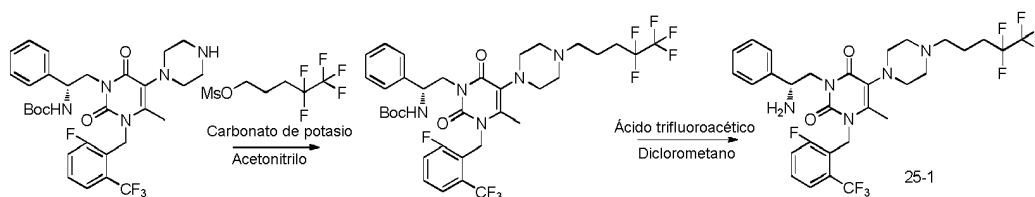
- 15 A una disolución de (R)-(2-(3-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-4-metil-5-(4-(3-(metilcarbamoil)bencil)piperazin-1-il)-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1 (6H)-il)-1-feniletil)carbamato de terc-butilo (28 mg) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (100 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, después de lo cual se separó una capa orgánica. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 7/1), y se secó a vacío para producir 15 mg del compuesto como una espuma blanca (rendimiento 63%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,18 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,47 (2H, m), 2,75 (2H, m), 3,04 (3H, d), 3,55 (2H, s), 3,61 (2H, m), 4,06 (1H, m), 4,19 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,40 (2H, s), 6,32 (1H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,29-7,43 (6H, m), 7,47 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,73 (1H, s)

- 25 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 24, más abajo. El compuesto 24-2 se preparó de la misma manera que en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de la disolución de metilamina, en la Etapa A se usó una disolución de etilamina.

[TABLA 24]

Nº	-R	M.W.	Masa
24-1	Me	652,68	653,4
24-2	Etilo	666,71	667,3

- 30 **EJEMPLO 25: Síntesis de (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil)-6-metil-5-(4-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)piperazin-1-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (25-1)**



Etapa A. (R)-(2-(3-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-4-metil-2,6-dioxo-5-(4-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-piperazin-1-il)-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-1-feniletil)carbamato de terc-butilo

5 A una disolución de 100 μ l (0,416 mmoles) de 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol en 2 ml de diclorometano se añadieron 69 μ l (1,2 eq.) de trietilamina y 36 μ l (1,1 eq.) de cloruro de metanosulfonylo en ese orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir un aceite incoloro. Se disolvieron 60 μ l del aceite, 30 mg de (R)-(2-(3-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-4-metil-2,6-dioxo-5-(piperazin-1-il)-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-1-feniletil)carbamato de terc-butilo (0,049 mmoles), y 21 mg (0,149 mmoles) de carbonato de potasio a 80°C durante 7 h en 2 ml de acetonitrilo, con agitación. La disolución se concentró, se diluyó con diclorometano, y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Tras concentrar la capa orgánica así formada, el residuo se purificó mediante TLC prep. (eluyente: hexano/acetato de etilo, 1/1), y se secó a vacío para producir 8 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 21%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (9H, s), 1,77 (2H, m), 2,14 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,75 (2H, m), 3,61 (2H, m), 4,05 (1H, m), 4,28 (1H, m), 5,01 (1H, m), 5,33 (1H, m), 5,51 (1H, m), 5,82 (1H, d), 7,19-7,44 (7H, m), 7,55 (1H, m)

Etapa B. (R)-3-(2-amino-2-feniletil)-1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-6-metil-5-(4-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)piperazin-1-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (25-1)

20 A una disolución de (R)-(2-(3-(2-fluoro-6-(trifluorometil)encil)-4-metil-2,6-dioxo-5-(4-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-piperazin-1-il)-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)-1-feniletil)carbamato de terc-butilo (8 mg) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (100 μ l), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, para separar una capa orgánica. Tras concentrar la capa orgánica, el residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol, 10/1), y se secó a vacío para producir 4 mg del compuesto como un aceite incoloro (rendimiento 58%). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,75 (2H, m), 2,12 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,40 (2H, t), 2,49 (2H, m), 2,76 (2H, m), 3,56 (2H, m), 4,06 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,37 (1H, m), 5,41 (2H, s), 7,20-7,26 (2H, m), 7,30-7,43 (5H, m), 7,55 (1H, m)

30 Los compuestos sintetizados según los procedimientos anteriores se resumen en la Tabla 25, más abajo. El compuesto 25-2 se sintetizó de la misma manera como en los procedimientos anteriores, con la excepción de que, en vez de 4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ol, en la Etapa A se usó 2-(2-bromoetoxi)-1,1,1-trifluoroetano, para omitir de ese modo el procedimiento de producción de un mesilato.

[TABLA 25]

Nº	-R	M.W.	Masa
25-1		665,59	666,5
25-2		631,58	632,5

EJEMPLO EXPERIMENTAL 1: Ensayo para la unión a membrana del receptor de GnRH

Se empleó un Membrane Target System (Perkin Elmer), aislado de células CHO-K1 transfectadas de forma estable con un receptor de GnRH. Se inició una reacción mediante la adición de 0,2 nM de péptido D-Trp⁶-LHRH marcado con [¹²⁵I] y el Membrane Target System del receptor de GnRH a una densidad de 1 µg/250 µl/pocillo, junto con competidores a diversas concentraciones desde 0,1 nM a 100 nM, a un tampón de unión compuesto de 25 mM de Hepes (pH 7,4), 10 mM de MgCl₂, 1 mM de CaCl₂, 0,5% de BSA, pH 7,4. Tras la incubación a 27°C durante 1 h, la mezcla de reacción se transfirió a un filtro (Fitermat A, PerkinElmer) usando una bomba de vacío, y la reacción se terminó lavando muchas veces con 50 mM de tampón de tris-HCl. La radioactividad en el filtro se midió usando Microbeta2 trilux (PerkinElmer). Los competidores se analizaron para determinar la tasa de inhibición de la unión (%) en base a la radioactividad medida, y se calcularon para los valores de IC₅₀ usando un método de regresión de mínimos cuadrados no lineal con Prism (GraphPad, Inc.). En la Tabla 26 se resumen los compuestos que se encontró que tienen una IC₅₀ menor que 100 nM según se mide mediante el ensayo de unión a membrana del receptor de GnRH.

[Tabla 26]

Exemplo Tabla N°	Compuesto n°
1	1-7 ~ 11, 1-13, 1-16, 1-18, 1-26, 1-47 ~ 49
3	3-1, 3-7, 3-12 ~ 15, 3-27 ~ 27, 3-29, 3-31, 3-32, 3-37 ~ 39, 3-43 ~ 45, 3-47, 3-49, 3-50, 3-52, 3-58 ~ 66, 3-68 ~ 81, 3-83 ~ 95, 3-100 ~ 111
4	4-4, 4-6, 4-9, 4-14 ~ 23, 4-26 ~ 30, 4-32 ~ 36, 4-39 ~ 55
6	6-1 ~ 9, 6-18 ~ 20
10	10-1, 10-2, 10-4 ~ 6
11	11-1 ~ 6, 11-8, 11-10, 11-11 ~ 19
12	12-1 ~ 3
13	13-1 ~ 2
14	14-1 ~ 2
15	15-1 ~ 2
16	16-1 ~ 2
17	17-1 ~ 3
18	18
20	20
21	21
22	22
24	24-1 ~ 2

15

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2: Identificación de la expresión génica para evaluar el efecto antagonista sobre el receptor de GnRH

Se empleó una estirpe celular doblemente transformada (HEK293 transformada con pcDNA3.1/receptor de GnRH y pGL4/promotor de NFAT). Para llevar a cabo un ensayo informador de GnRH-R, la estirpe celular doblemente transformada se diluyó a una densidad de 3 x 10⁴ células/pocillo en un medio (DMEM, 10% de FBS, 1% de penicilina-estreptomicina), se colocó en placas de 96 pocillos de fondo transparente blanco revestidas con polilisina, y se incubó durante 24 h. Después de que el medio se cambió con un medio libre de suero (DMEM, 1% de penicilina-estreptomicina), las células se incubaron durante 12 h adicionales antes de la reacción. Las células se incubaron durante 1 h con un antagonista de GnRH a ensayar y posteriormente durante 6 h adicionales con un ligando (acetato de leuprolida, Sigma), seguido de la reacción con un Luciferase assay system (Promega, n° de Cat. E1500). La luminiscencia se midió usando un luminómetro (PerkinElmer, VICTOR3TM, 1420 Multilabel Counter).

20

25

5 Cada muestra se analizó a un nivel de 6 dosis para obtener las tasas inhibitoras de la unión (%) de los competidores en base a la luminiscencia medida. Los valores de IC₅₀ se calcularon usando un método de regresión de mínimos cuadrados no lineal con Prism (GraphPad, Inc.). Algunos de los compuestos de la Fórmula Química I tienen un valor de IC₅₀ menor que 1 μM, mientras que otros muestran valores de IC₅₀ menores que 100 μM. En la Tabla 27 se dan ejemplos de tales compuestos.

[Tabla 27]

Compuesto de ensayo	Valor de IC ₅₀ (nM)
11-2	9,9
11-4	4,9
Compuesto de control 1	1,6

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3: Ensayo para determinar la capacidad de absorción oral

1) Preparación de muestra para medir el nivel de fármaco con la administración oral

10 Para uso como animales experimentales, se dejaron en ayunas ratas SD (Charles River Japón, machos, 8 semanas, 220-270 g) toda la noche. Los compuestos de ensayo (25 ~ 30 mg) se disolvieron en polietilenglicol 400 (PEG400) 20%, y una disolución de carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5%, 80%, para producir disoluciones de 4 μmoles/ml. Las ratas se pesaron. Los compuestos de ensayo se administraron oralmente a una dosis de 40 μmoles/kg (aprox. 25 ~ 30 mg/kg) a las ratas usando una sonda y una jeringuilla de 3 ml. Se tomaron muestras de sangre 20, 40, 60, 120, 15 240, y 360 min. tras la administración oral. Como muestras, se usaron plasmas separados de las muestras de sangre mediante centrifugación.

2) Medida del nivel de fármaco

Se añadieron 0,09 ml de metanol a 0,03 ml de plasma obtenido en 1), seguido del sometimiento a vórtex para precipitar y eliminar las proteínas. Se inyectaron 0,005 ml del sobrenadante a LC/MS/MS.

20 LC

Aparato: Shiseido Nanospace SI-2

Columna: Shiseido capcelpack C18, MG3, 5 μm, 2,0 mm I.D x 50 mm

Fase móvil: una mezcla de 3:7 de formiato de amonio 10 mM (pH 4,0):acetonitrilo.

Temp. de la columna: 45

25 Caudal: 0,25 ml/min.

MS/MS

Aparato: API4000

Ionización: ESI

[Tabla 28]

Compuesto de ensayo	C _{max} (ng/ml)
11-2	5098,0
11-4	4144,0
Compuesto de control 1	442,9

30

[Tabla 29]

Compuesto de ensayo	AUC _{8hr} (ng/ml*h)
11-2	29388,2

11-4	19587,3
Compuesto de control 1	757,6

El compuesto de control 1 en las Tablas 27 a 29 fue el compuesto del Ejemplo 1 descrito en la patente U.S. nº 7.056.927 B2.

5 Tomados juntos, los datos obtenidos en los ejemplos experimentales demuestran que los compuestos de la presente invención tienen perfiles sanguíneos mucho mejores con la administración oral, en comparación con el compuesto de control. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención tienen un nivel plasmático máximo (C_{max}) 9 a 12 veces mayor que el del compuesto de control, mostrando buenas propiedades de migración de la sangre. Además, se encontró que la AUC (área bajo la curva) obtenida analizando niveles de fármaco en sangre aumentó 26 a 38 veces, mostrando una sostenibilidad excelente. En consecuencia, se puede anticipar que los compuestos de la
10 presente invención ejercen efectos farmacéuticos suficientes incluso con la administración oral, así como también muestran su posibilidad como agentes sostenibles.

Aplicabilidad industrial

15 La presente invención se refiere a un compuesto útil como un antagonista del receptor de GnRH. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de diversos síntomas relacionados con hormonas sexuales, incluyendo endometriosis, fibroides uterinos, poliquistosis ovárica, hipertricosis, pubertad precoz, neoplasia dependiente de esteroides gonadales (cáncer de próstata, cáncer de mama, y cáncer ovárico), adenoma de la pituitaria productora de gonadotropina, apnea del sueño, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, y esterilidad (por ejemplo, técnicas reproductivas asistidas tales como fertilización in vitro).

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-benzoil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-fenil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 25 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(3-oxo-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-piperazin-1-il-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-fenetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2-p-tolil-etil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;

ES 2 549 502 T3

- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-[2-(2-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il]-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-[2-(3-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-piperazin-1-il]-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(3-fenil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(R)-(3-bencil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(S)-(3-bencil-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 25 2-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
- 3-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
- 30 4-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-benzonitrilo;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-metoksi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(4-metoksi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(4-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2-metil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 45 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(4-metil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;

- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 éster metílico del ácido 4-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,3-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 éster bencilico del ácido 4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il]-piperazin-1-carboxílico;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-(4-naftalen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(4-metilsulfanil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(4-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 25 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,3-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,5-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,6-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3,4-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3,5-dimetil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(4-hidroxi-3-metil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2,4,6-trimetil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 45 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3,5-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3,4-dimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,4-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,6-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3,4-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3,5-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-fluoro-2-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3,4,5-trifluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2,3,4-trifluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 25 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2,3,6-trifluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2,3-difluoro-6-metoxi-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(2-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-6-metil-5-[4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1,6-dimetil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1,6-dimetil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 45 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1,6-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1,6-dimetil-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;

- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-naftalen-1-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(5-fluoro-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-benzo[b]tiofen-7-ilmetil-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-quinolin-8-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-benzotiazol-2-ilmetil-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(3H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 25 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2-fluoro-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 5-[4-(2-amino-bencil)-piperazin-1-il]-3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5-[4-(3-amino-bencil)-piperazin-1-il]-3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 éster metílico del ácido 2-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico;
- éster metílico del ácido 3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico;
- ácido 2-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico;
- 45 ácido 3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoico;

- 2-{{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-benzamida;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-(2-oxo-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencil-2-oxo-piperazin-1-il)-1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2,6-difluoro-bencil)-5-[4-(3-nitro-bencil)-2-oxo-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2-cloro-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-metil-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(4-metoxi-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(4-hidroxi-3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2-fluoro-4-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 25 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(3-fluoro-4-hidroxi-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-bencil-3-oxo-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-3-oxo-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-pirazin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-tiozol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-tiozol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-tiozol-2-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-[(R)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 45 3-[(S)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metil-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;

- 3-[(S)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-[(R)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metil-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-oxazol-4-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-isooxazol-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-[(R)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-[(R)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metil-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 2-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
- 3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
- 25 4-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2,3-difluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-(4-furan-2-ilmetil-piperazin-1-il)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-(4-furan-3-ilmetil-piperazin-1-il)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(5-cloro-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-tiofen-2-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzamida;
- 3-(2-amino-2-o-tolil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 45 3-[2-amino-2-(2-fluoro-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;

- 3-(2-amino-2-m-tolil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-[(R)-2-amino-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 3-[2-amino-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- éster monoetílico del ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico;
- 10 éster monoetílico del ácido [3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propil]-fosfónico;
- ácido 5-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
- 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-[(R)-2-amino-2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-[(R)-2-amino-2-(3-fluoro-5-metil-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico;
- ácido [3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propil]-fosfónico;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(3-metanosulfonil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 25 éster metílico del ácido 5-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
- 5-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-furan-2-carbonitrilo;
- 30 5-[4-(3-acetil-bencil)-piperazin-1-il]-3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- amida del ácido 5-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
- metilamida del ácido 5-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
- 35 dimetilamida del ácido 5-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
- ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico;
- 40 ácido [2-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-etil]-fosfónico;
- éster metílico del ácido (3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-acético;
- éster etílico del ácido 3-(3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-propiónico;
- 45 éster etílico del ácido 4-(3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-butírico;

- ácido 4-(3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-butírico;
- ácido 3-(3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-propiónico;
- 5 ácido (3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-benzoilamino)-acético;
- ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propano-1-sulfónico;
- 10 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propano-1-sulfónico;
- ácido [2-((R)-1-amino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-etil)-fenoxi]-acético;
- 3-[(R)-2-amino-2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-piperazin-1-il}-1H-pirimidin-2,4-diona;
- ácido 4-[2-((R)-1-amino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-etil)-fenoxi]-butírico;
- 20 ácido 3-((R)-1-amino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-etil)-benzoico;
- ácido 4-((R)-1-amino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-etil)-benzoico;
- ácido ((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-acético;
- 25 ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propiónico;
- ácido 5-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-pentanoico;
- 30 ácido 3-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-propiónico;
- 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-3-((R)-2-hidroxi-2-fenil-etil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 35 ácido (E)-4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-but-2-énico;
- ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-2-hidroxi-butírico;
- 40 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[3-hidroximetil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- ácido 4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-1-(3-nitro-bencil)-piperazin-2-carboxílico;
- 45 3-[(R)-2-amino-2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;

- ácido [2-((R)-1-amino-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-etil)-fenoxi]-acético;
- ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico;
- 5 ácido {4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il)-(3-trifluorometil-fenil)-acético;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(2-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(2-fluoro-3-nitro-bencil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 ácido 4-((R)-1-(3-fluoro-5-metil-fenil)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-etilamino)-butírico;
- ácido 4-((R)-1-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-etilamino)-butírico;
- 20 ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-metoxi-fenil)-etilamino)-butírico;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(4-hidroxi-3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-hidroxi-fenil)-etilamino)-butírico;
- 25 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(4-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-(4-pirimidin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(2-trifluorometil-tiozol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-benzamida;
- 35 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-oxazol-2-il-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(6-oxo-6H-piran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 40 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-benzo[d]isooxazol-7-ilmetil-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- éster 3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-fenílico del ácido acético;
- 3-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-2-fluoro-benzonitrilo;
- 45 2-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-6-fluoro-benzonitrilo;

- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-(4-benzofuran-4-ilmetil-piperazin-1-il)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-5-[4-(5-tert-butil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 3-((R)-2-amino-propil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-4-metil-pentil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((S)-2-amino-4-metil-pentil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((S)-2-amino-3-metoxi-propil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-3-metoxi-propil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-(2-amino-4-metilsulfanil-butil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[4-(3-oxazol-2-il-bencil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico;
- ácido 4-((R)-2-[5-[4-(3-ciano-2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etilamino)-butírico;
- 25 ácido 4-((R)-2-[5-[4-(2-ciano-3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etilamino)-butírico;
- 1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-3-[(R)-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-fenil-etil]-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 30 ácido 4-[(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-butírico;
- ácido 4-((R)-2-[5-[4-(3-carbamoil-2-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-1-fenil-etilamino)-butírico;
- 2-fluoro-3-(4-{1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-3-[(R)-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-2-fenil-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il}-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 35 3-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-N-metil-benzamida;
- 3-[4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil]-N-etil-benzamida;
- 40 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-etil]-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 45 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-tiofen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;

- éster metílico del ácido 5-{4-[3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-ilmetil}-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolizin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 5 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-5-[4-(3-metanosulfinil-bencil)-piperazin-1-il]-6-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-[(R)-2-amino-2-(2-metoxi-fenil)-etil]-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 10 ácido 4-[(R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(3-trifluorometil-bencil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-(2-metoxi-fenil)-etilamino]-butírico;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 15 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[(R)-3-metil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((R)-2-amino-2-fenil-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[(S)-3-metil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 20 3-((S)-2-amino-2-furan-2-il-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- 3-((S)-2-amino-2-tiofen-3-il-etil)-1-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-6-metil-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-1H-pirimidin-2,4-diona;
- ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[(R)-3-metil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico;
- 25 ácido 4-((R)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-5-[(S)-3-metil-4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-fenil-etilamino)-butírico;
- ácido 4-((S)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-furan-2-il-etilamino)-butírico; y
- 30 ácido 4-((S)-2-{3-(2-fluoro-6-trifluorometil-bencil)-4-metil-2,6-dioxo-5-[4-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-1-tiofen-3-il-etilamino)-butírico.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con GnRH, que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer de mama, adenoma de la pituitaria productora de gonadotropina, hiperplasia prostática benigna y leiomioma.
- 35 4. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con GnRH, que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en endometriosis, poliquistosis ovárica, fibroides uterinos y pubertad precoz.
- 40 5. Una composición farmacéutica para uso en la anticoncepción, que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
6. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con GnRH, que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en lupus eritematoso, síndrome de intestino irritable, síndrome premenstrual, hipertricosis, riñón solitario y perturbación del sueño.
- 45