

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 319**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/517</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/22</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/91</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 473/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 513/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2014 PCT/EP2014/070100**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15044075**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2014 E 14781474 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 3049409**

54 Título: **Derivados de etinilo**

30 Prioridad:

**25.09.2013 EP 13185856**

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

**21.08.2017**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BIEMANS, BARBARA;  
GUBA, WOLFGANG;  
JAESCHKE, GEORG;  
RICCI, ANTONIO;  
RUEHER, DANIEL y  
VIEIRA, ERIC**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

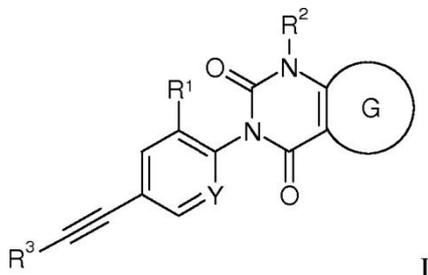
ES 2 630 319 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de etinilo

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



10 en la que

Y es N o C-R<sup>1</sup>;

15 G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno o NRR<sup>1</sup>;

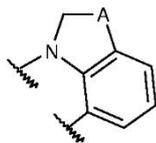
20 R y R<sup>1</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo inferior adicional;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

25 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



30 en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

35 R<sup>3</sup> es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

o a una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica, o a su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

40 Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4).

El receptor metabotrópico de glutamato 4 es una proteína que, en humanos, está codificada por el gen *GRM4*.

45 Junto con GRM6, GRM7 y GRM8, pertenece al grupo III de la familia de receptores metabotrópicos de glutamato, y está acoplado negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína Gai/o. Se expresa principalmente en terminales presinápticos, funcionando como un autoreceptor o heteroreceptor y su activación conduce a disminuciones en la liberación del transmisor desde los terminales presinápticos. mGluR4 está recibiendo actualmente mucha atención debido principalmente a su distribución única y a la evidencia reciente de que la activación de este receptor desempeña un papel modulador clave en muchas vías del SNC y no-SNC (*Celanire S, Campo B, Expert Opinion in Drug Discovery, 2012*).

50 La similitud en los dominios de unión al ligando de los mGluR del grupo III crea un desafío para la identificación de

agonistas ortostéricos selectivos de este receptor, aunque se han hecho algunos progresos en esta área. Sin embargo, la selección como diana de moduladores alostéricos positivos (PAM) en lugar de a agonistas ortostéricos proporciona una oportunidad más amplia para identificar moléculas que son exclusivamente selectivas entre los mGluR.

5 El PAM de mGluR4 está surgiendo como una diana prometedora para el tratamiento de síntomas motores (y no motores), así como un agente modificador de la enfermedad en la enfermedad de Parkinson a través de un enfoque no dopaminérgico.

10 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que da como resultado pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). Una consecuencia del agotamiento de la dopamina en esta enfermedad es una serie de trastornos del movimiento, incluyendo bradicinesia, acinesia, temblores, trastornos de la marcha y problemas con el equilibrio. Estas alteraciones motoras forman el sello distintivo de la EP, aunque hay muchos otros síntomas no motores que están asociados a la enfermedad. En las primeras fases de la enfermedad, los síntomas de la EP se tratan eficazmente mediante reemplazo o aumento de dopamina, con el uso de agonistas de receptores de dopamina D2, levodopa o inhibidores de la monoamina oxidasa B. Sin embargo, a medida que la enfermedad evoluciona, estos agentes se vuelven menos eficaces en el control de los síntomas motores. Además, su uso está limitado por la aparición de efectos adversos, incluyendo discinesias inducidas por agonistas dopaminérgicos.

20 En consecuencia, sigue habiendo una necesidad de nuevos enfoques para el tratamiento de la EP que mejoren la eficacia del control de los síntomas motores.

25 La activación del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4) se ha propuesto como un enfoque terapéutico potencial para la enfermedad de Parkinson. Un miembro de los mGluR del grupo III, el mGluR4, es predominantemente un receptor presináptico de glutamato que se expresa en varias localizaciones clave de los circuitos de los ganglios basales que controlan el movimiento. La activación de mGluR4 con agonistas que prefieren el grupo III disminuye los potenciales postsinápticos inhibitorios y excitatorios, presumiblemente al disminuir la liberación de GABA y glutamato, respectivamente.

30 Es de particular interés la búsqueda de fármacos novedosos que alivien los síntomas motores del parkinsonismo al tiempo que atenúen la degeneración en curso de las neuronas nigroestriatales. El agonista ortostérico de mGluR4, L-AP4, ha demostrado tener efectos neuroprotectores en un modelo de roedores 6-OHDA de EP y el primer modulador alostérico positivo (-)-PHCCC redujo la degeneración nigroestriatal en ratones tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Esos estudios proporcionan evidencias preclínicas que sugieren que los activadores de mGluR4 constituyen un enfoque sólido no solo para los tratamientos sintomáticos de la EP, sino también potencialmente como modificadores de la enfermedad.

40 El efecto neuroprotector de mGluR4 selectivo también se describió en *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(23), 13668-73, 2003 y *J. Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006 y *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008.

45 Los trastornos de ansiedad se encuentran entre los trastornos psiquiátricos más prevalentes del mundo, y son comórbidos con la enfermedad de Parkinson (*Prediger R, et al. Neuropharmacology* 2012;62:115-24). La neurotransmisión glutamatérgica excesiva es una característica importante de la fisiopatología de la ansiedad. Basándose en la localización presináptica de mGluR4 en áreas cerebrales implicadas en trastornos de ansiedad y de humor, y modulando la excitabilidad cerebral excesiva, los activadores de mGluR4 pueden representar una nueva generación de tratamientos ansiolíticas (*Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004).

50 Addex ha informado en 2010 que ADX88178 estaba activo en dos modelos preclínicos de roedores de ansiedad: la prueba de enterramiento de mármol en ratones y EPM en ratones y ratas. ADX88178 también mostró un perfil de tipo ansiolítico en la prueba de EPM en ratas después de la administración oral.

55 También se demostró que los moduladores de mGluR4 ejercen acciones antidepresivas (*Neuropharmacology*, 46(2), 151-9, 2004).

Además, también se demostró que mGluR4 estaba implicado en la inhibición de la secreción de glucagón (*Diabetes*, 53(4), 998-1006, 2004). Por lo tanto, los moduladores alostéricos positivos u ortostéricos de mGluR4 tienen potencial para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 a través de su efecto hipoglucémico.

60 Además, se demostró que mGluR4 se expresa en la línea celular de cáncer de próstata (*Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009) o carcinoma colorrectal (*Cli. Cancer Research*, 11(9)3288-95, 2005). Por lo tanto, los moduladores de mGluR4 pueden tener también un papel potencial en el tratamiento de cánceres.

65 Cabe esperar otros efectos propuestos de PAM de mGluR4 para el tratamiento del vómito, trastorno obsesivo compulsivo y autismo.

Los compuestos de fórmula I se distinguen por tener propiedades terapéuticas valiosas. Se pueden usar en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos para el receptor mGluR4.

5 Las indicaciones lo más preferentes para compuestos que son moduladores alostéricos para el receptor mGluR4 son enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.

10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a estos compuestos como sustancias farmacéuticamente activas, a los procedimientos para su producción, así como a los compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con los moduladores alostéricos para el receptor mGluR4, tales como enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2 y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

15 Además, la invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos.

20 Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" designa un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi inferior" designa un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, que está enlazado con un átomo de O.

35 El término "cicloalquilo" designa un anillo saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo.

40 El término "heterocicloalquilo" designa un anillo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por O, N o S, por ejemplo, tetrahidrofurano, morfolinilo, piperidinilo u oxetanilo.

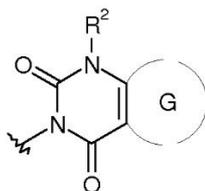
45 El término "halógeno" designa cloro, yodo, flúor y bromo.

50 El término "alquilo inferior sustituido con halógeno" designa un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno, por ejemplo, los siguientes grupos: CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o CH(CH<sub>2</sub>F)CH<sub>2</sub>F. El grupo "alquilo inferior sustituido con halógeno" preferente es CF<sub>3</sub>.

55 El término "alcoxi inferior sustituido con halógeno" designa un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por halógeno. Un grupo preferente es OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>.

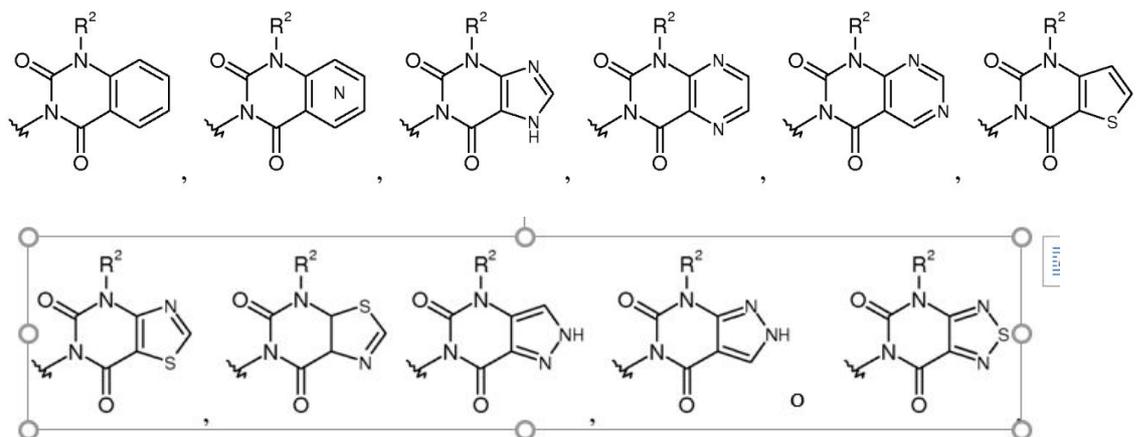
60 El término "grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener oxígeno, NH o grupo N-alquilo inferior adicional" designa un grupo piperidino, un grupo piperazino o un grupo morfolino.

65 El término "alcoxialquilo inferior" designa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente y que está enlazado con un grupo alcoxi.



El grupo

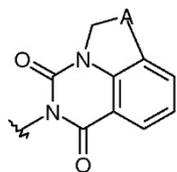
significa



en el que estos

5 grupos pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente para "G", R<sup>2</sup> es como se ha definido

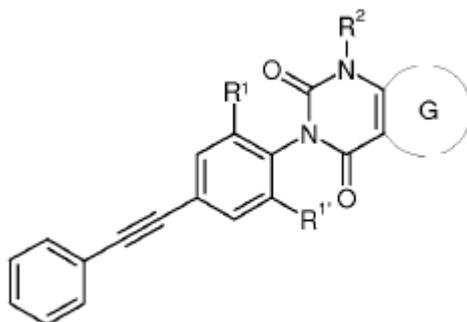
anteriormente y  es un grupo piridino, en el que el átomo de N puede estar en posiciones diferentes, o quiere decir el grupo



, en el que A es como se ha definido anteriormente.

10 El término "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

15 Un modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IA



IA

20 en la que

G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2

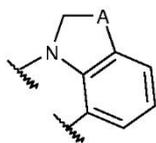
25 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno o NRR';  
R y R' son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo inferior adicional;

30 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilalquilo inferior, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



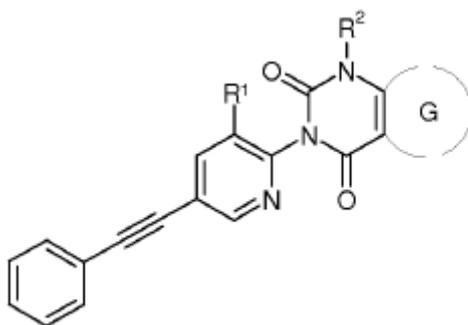
10 en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, los siguientes compuestos

- 15 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 8-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 7-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona  
 20 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-etil-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona  
 1-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona  
 25 2-(2-Cloro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pteridina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona  
 30 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-fluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7,8-difluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona  
 35 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-1-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona  
 40 2-(2,6-Difluoro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona  
 45 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-1-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona  
 50 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(2-metoxietil)quinazolina-2,4-diona  
 6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-2-morfolino-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona  
 6-(2-Cloro-4-feniletinil-fenil)-4-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona  
 55 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-ciclobutil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-isopropil-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 8-Cloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona  
 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona  
 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona  
 60 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-isopropil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-diona

- 6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona  
 1-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 5 3-[2-Fluoro-4-(2-feniletinil)-6-(trifluorometil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona u  
 8-(2,2-Difluoroetoxi)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona.

Un modo de realización de la invención son compuestos adicionales de fórmula IB

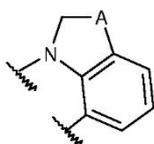


IB

10

en la que

- 15 G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno o NRR<sup>1</sup>;
- 20 R y R<sup>1</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo inferior adicional;
- R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;
- 25 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



30

en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

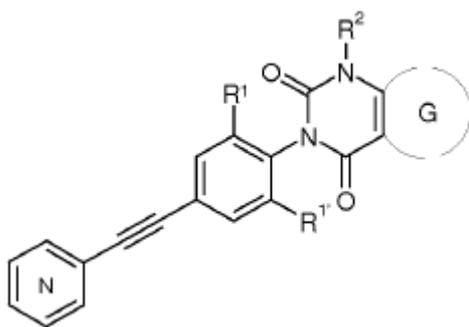
o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, los siguientes compuestos

35

- 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 2-(3-Cloro-5-(feniletinil)piridin-2-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona  
 40 1-Metil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona  
 3-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 1-Isopropil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona  
 6-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona o  
 6-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5,7-diona.

45

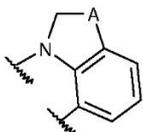
Un modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IC



IC

en la que

- 5 G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno o NRR<sup>1</sup>;
- 10 R y R<sup>1</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo inferior adicional;
- 15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;
- R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;
- 20 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilalquilo inferior, cicloalquilo o heterocicloalquilo; o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo

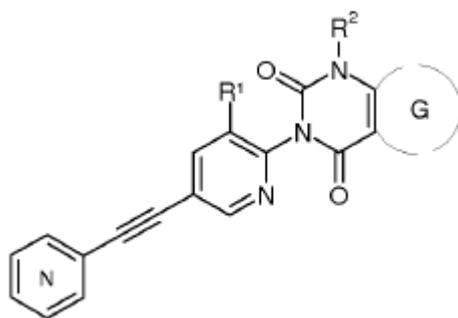


en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

- 25 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, los siguientes compuestos

- 3- [2-Cloro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -1-isopropil-pteridina-2,4-diona
- 3- [2,6-Difluoro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona
- 30 2- (2,6-Difluoro-4- (piridin-3-iletinil) fenil) -5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona
- 3- [2-Cloro-6-fluoro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -1-isopropil-quinazolina-2,4-diona
- 3- [2-Cloro-6-fluoro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona
- 6- [2,6-Difluoro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona
- 6- [2-Cloro-6-fluoro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona
- 35 3- [2-Cloro-6-fluoro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -1- (oxetan-3-il)quinazolina-2,4-diona o
- 3- [2,6-Difluoro-4- [2- (3-piridil) etinil] fenil] -1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona.

Un modo de realización de la invención son compuestos de fórmula ID



ID

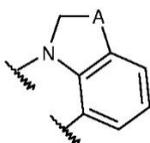
en la que

- 5 G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno o NRR<sup>1</sup>;
- 10 R y R<sup>1</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo inferior adicional;

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilalquilo inferior, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



20 en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

25 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos, por ejemplo, el siguiente compuesto

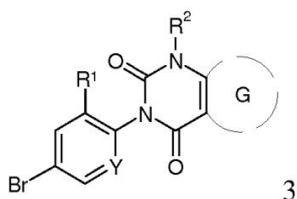
6-[3-Cloro-5-[2-(3-piridil)etilil]-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona.

30 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en vía de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema 1. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada anteriormente en el presente documento.

35 Los compuestos de fórmula I se pueden fabricar por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por el experto en la técnica. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas; sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, la secuencia de las etapas de reacción se puede alterar libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, por procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por procedimientos conocidos en la técnica.

45 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la variante de procedimiento descrita a continuación, comprendiendo el procedimiento

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2

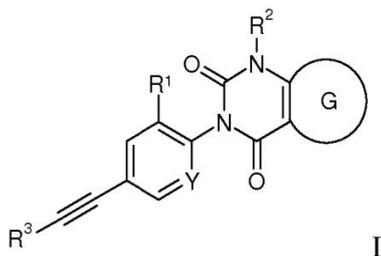


con un compuesto de fórmula

5



para obtener un compuesto de fórmula I



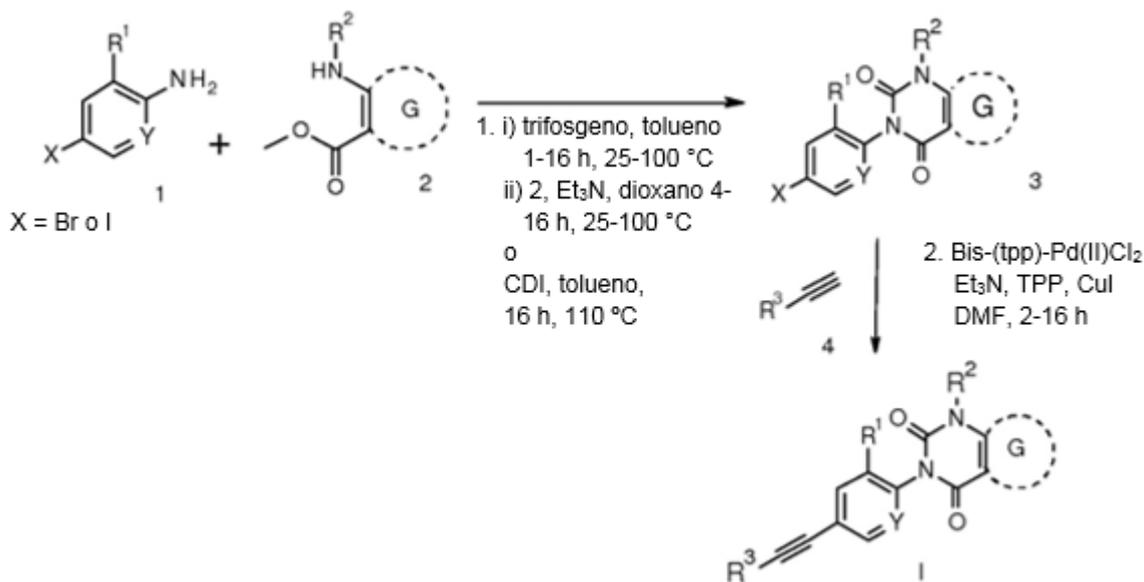
10

en la que los sustituyentes se describen anteriormente, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15

La preparación de compuestos de fórmula I se describe adicionalmente en más detalle en el esquema 1 y 2, y en los ejemplos 1-74.

Esquema 1

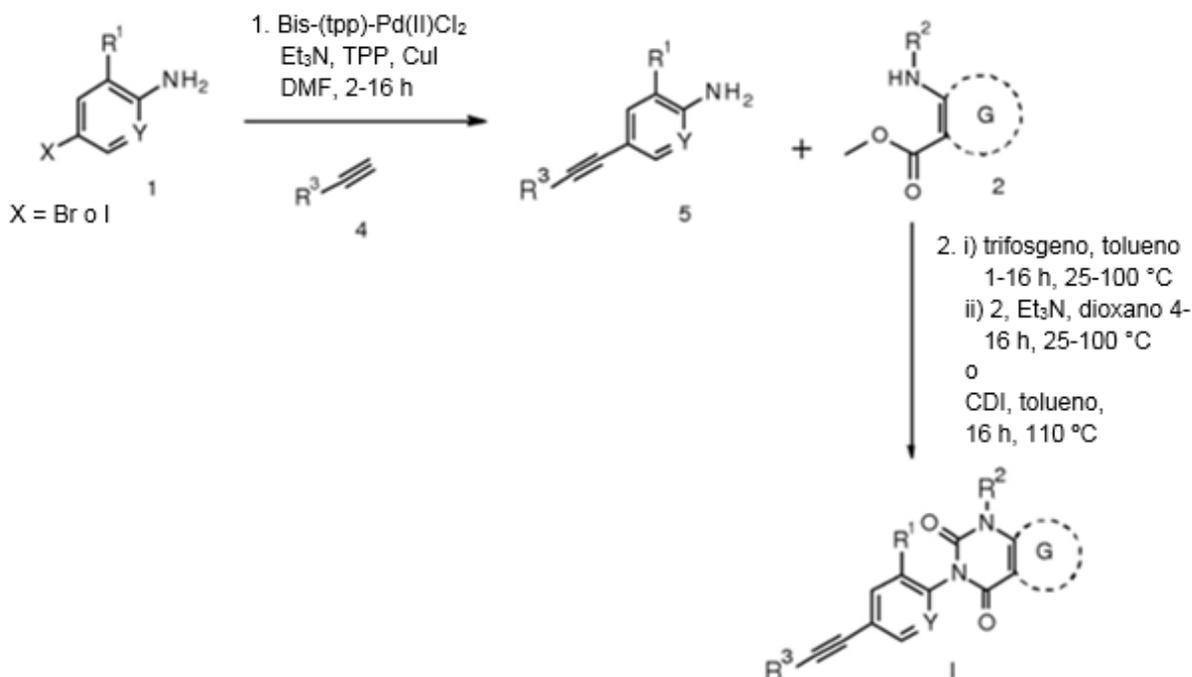


20

Un compuesto de pirimidina diona sustituida con etinil-fenilo, etinil-piridilo de fórmula I se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar una anilina o aminopiridina 1 apropiadamente sustituida con un ortoaminoéster 2 aromático o heteroaromático apropiado con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno o carbonildiimidazol (CDI) en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tolueno o dioxano para formar la pirimidina diona correspondiente de fórmula 3. El acoplamiento de Sonogashira de la bromo o yodo-pirimidina diona 3 con un arilacetileno 4 apropiadamente sustituido proporciona los compuestos de etinilo deseados de fórmula general I (esquema 1). La introducción del sustituyente R<sup>2</sup> también se puede realizar en varios puntos de la secuencia de síntesis mediante alquilación del correspondiente intermedio en el que R<sup>2</sup> = H.

25

## Esquema 2



- 5 En general, la secuencia de etapas usadas para sintetizar los compuestos de fórmula I también se puede modificar en ciertos casos, por ejemplo, ejecutando primero el acoplamiento de Sonogashira con una bromo o yodo-anilina o aminopiridina 1 apropiadamente sustituida con un arilacetileno 4 apropiadamente sustituido para producir los correspondientes compuestos de etinilo 5. Hacer reaccionar 5 con un ortoaminoéster 2 aromático o heteroaromático apropiado con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno o carbonildimidazol (CDI) en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tolueno o dioxano, proporciona los compuestos de etinilo deseados de fórmula general I (esquema 2). La introducción del sustituyente R<sup>2</sup> también se puede realizar en varios puntos de la secuencia de síntesis mediante alquilación del correspondiente intermedio en el que R<sup>2</sup> = H.
- 10

Ensayo biológico y datos:

- 15 **Determinación de los valores de CE<sub>50</sub> usando un ensayo de movilización *in vitro* de Ca<sup>2+</sup> sobre mGlu4 humano recombinante expresado en células HEK293:**

20 Se generó una línea celular monoclonal HEK-293 transfectada de forma estable con un ADNc que codifica para el receptor mGlu4 humano; para el trabajo con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu4, se seleccionó una línea celular con bajos niveles de expresión del receptor y baja actividad del receptor constitutivo para permitir la diferenciación de la actividad agonística frente a la de PAM. Las células se cultivaron de acuerdo con los protocolos estándar (Freshney, 2000) en medio Eagle modificado por Dulbecco con altos niveles de glucosa complementada con glutamina 1 mM, suero de ternera inactivado por calor al 10 % (vol/vol), penicilina/estreptomicina, higromicina 50 µg/ml y blastidicina 15 µg/ml (todos los reactivos de cultivo celular y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

25

30 Alrededor de 24 horas antes de un experimento, 5 x 10<sup>4</sup> células/pocillo se sembraron en placas de 96 pocillos de fondo negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina. Las células se cargaron con Fluo-4AM 2,5 µM en tampón de carga (1 x HBSS, HEPES 20 mM) durante 1 h a 37 °C y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia), se añadieron 11 diluciones en serie semilogarítmicas del compuesto de prueba a 37 °C y las células se incubaron durante 10-30 min con registro en línea de fluorescencia. Después de esta etapa de preincubación, se añadió el agonista ácido (2S)-2-amino-4-fosfonobutanoico (L-AP4) a las células a una concentración correspondiente a CE<sub>20</sub> con registro en línea de fluorescencia; con el fin de explicar las variaciones diarias en el grado de respuesta de las células, la CE<sub>20</sub> de L-AP4 se determinó inmediatamente antes de cada experimento mediante el registro de una curva dosis-respuesta completa de L-AP4.

35

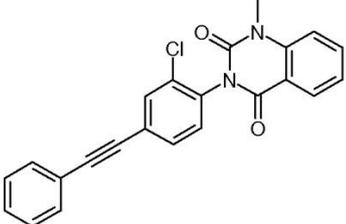
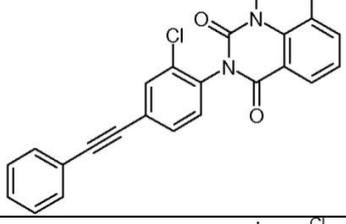
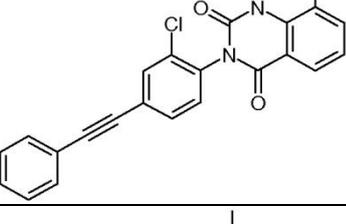
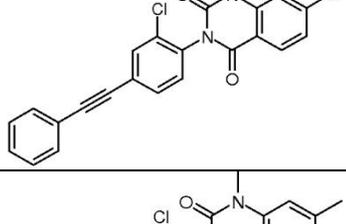
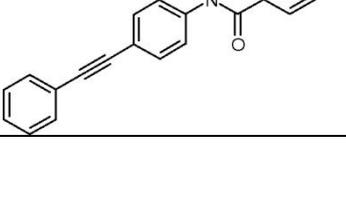
40 Las respuestas se midieron como el aumento del pico de fluorescencia con respecto al nivel basal (es decir, fluorescencia sin adición de L-AP4), normalizado para el efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones de saturación de L-AP4. Los gráficos se representaron con el % de efecto estimulador máximo usando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa iterativamente los datos usando el algoritmo de Levenburg Marquardt. La ecuación de análisis de competición de un solo sitio usada fue  $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$ , donde y es el efecto

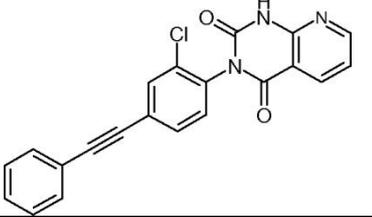
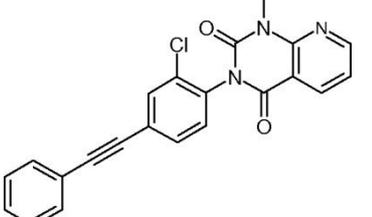
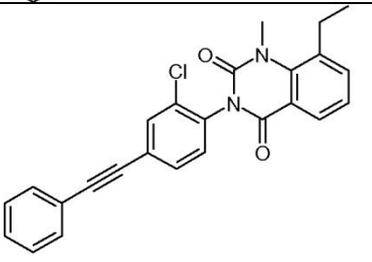
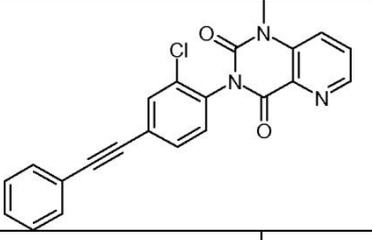
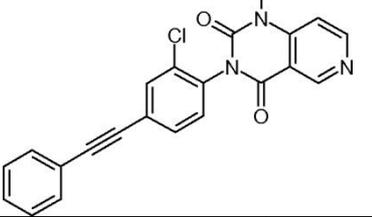
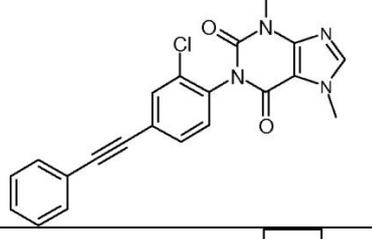
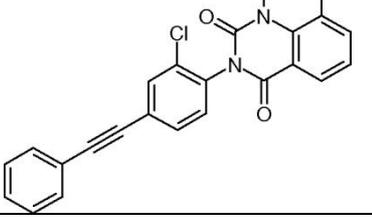
estimulador máximo en %, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la CE<sub>50</sub>, x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas, se calculó la CE<sub>50</sub> (concentración de fármaco a la que se alcanzó el 50 % de la activación máxima del receptor), el coeficiente de Hill, así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con las concentraciones de saturación de L-AP4 (véase la fig. 1).

Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de prueba de PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE<sub>20</sub> de L-AP4) eran indicativas de una actividad agonística, de forma que la ausencia de tales señales demostraba la ausencia de actividades agonísticas. Una disminución de la señal observada después de la adición de la concentración CE<sub>20</sub> de L-AP4 era indicativa de una actividad inhibitoria del compuesto de prueba.

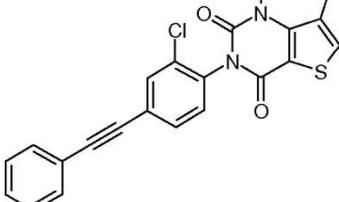
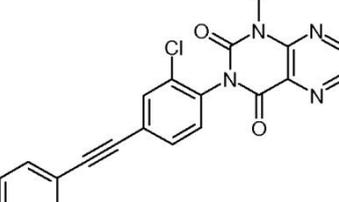
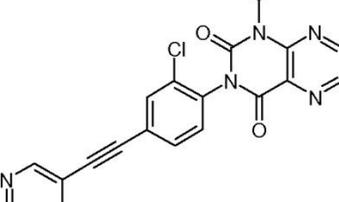
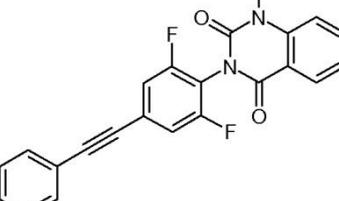
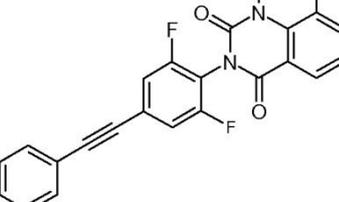
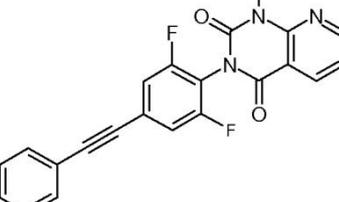
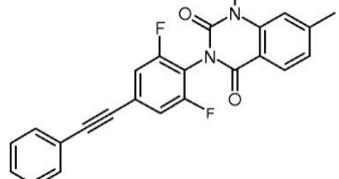
**Fig. 1:** Ilustración del esbozo experimental para el ensayo de detección de movilización de Ca<sup>2+</sup> de PAM de mGlu4 y la determinación de valores de CE<sub>50</sub> y % de Emáx.

Lista de ejemplos y datos:

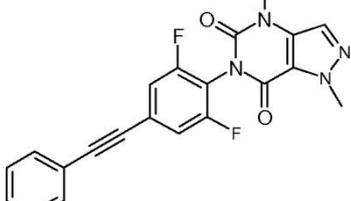
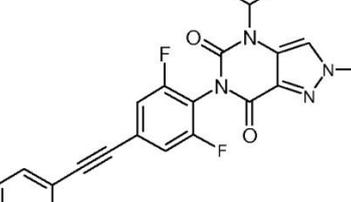
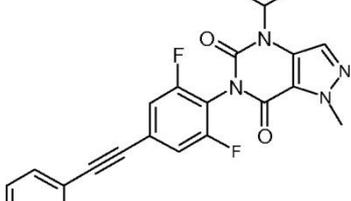
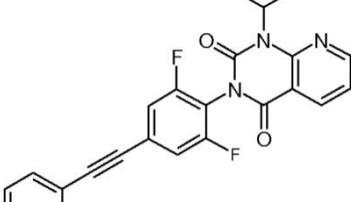
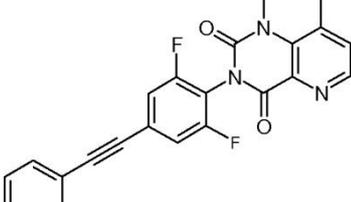
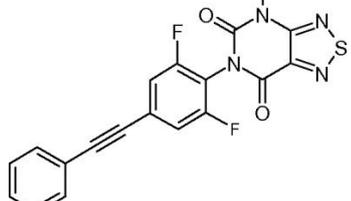
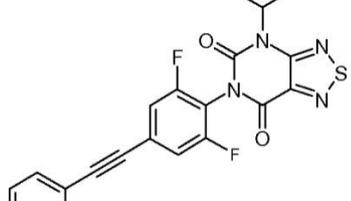
Ej.	Estructura	Denominación	CE <sub>50</sub> (nM) PAM de mGlu4	Efec. (%)
1		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona	150	102
2		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona	94	99
3		8-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona	137	93
4		7-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona	220	120
5		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona	93	108

6		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona	179	104
7		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona	222	101
8		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-etil-1-metil-quinazolina-2,4-diona	65	100
9		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona	308	167
10		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona	399	180
11		1-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona	175	122
12		2-(2-Cloro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,2,1-i]quinazolina-1,3(2H)-diona	80	106

13		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona	57	115
14		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-quinazolina-2,4-diona	172	97
15		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pteridina-2,4-diona	110	111
16		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona	152	98
17		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona	143	101
18		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-fluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona	148	86
19		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7,8-difluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona	134	73

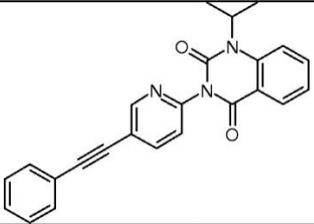
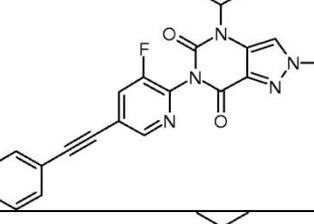
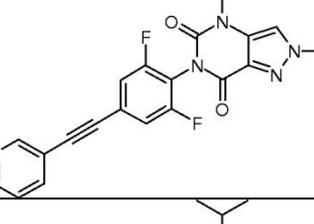
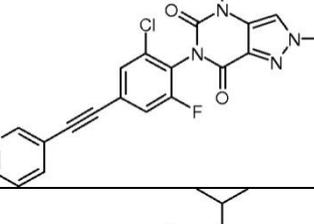
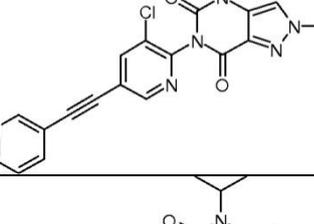
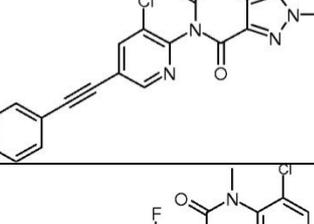
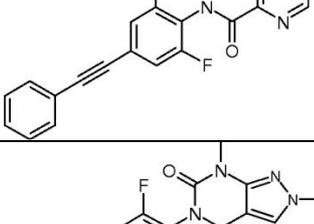
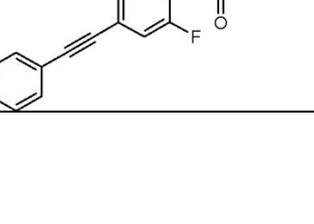
20		3-[2-Chloro-4-(2-phenyletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona	50	74
21		3-[2-Chloro-4-(2-phenyletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona	52	89
22		3-[2-Chloro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona	167	88
23		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona	203	168
24		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona	26	101
25		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-1-metil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona	89	109
26		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona	115	108

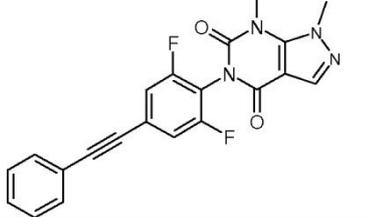
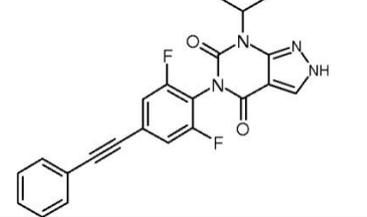
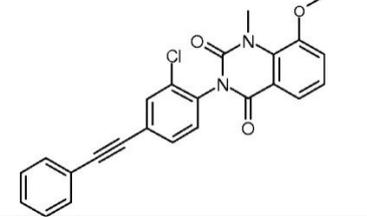
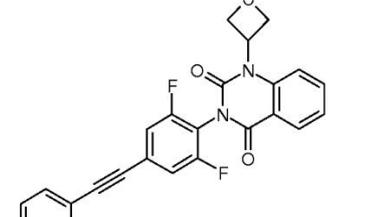
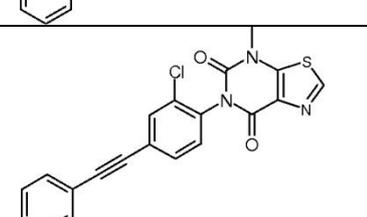
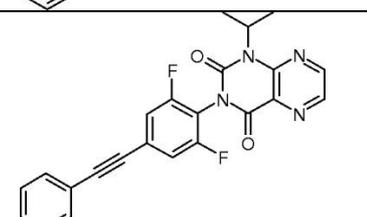
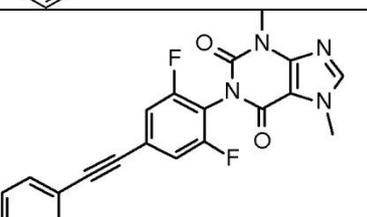
27		3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona	16	83
28		3-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona	29	86
29		2-(2,6-Difluoro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona	52	78
30		2-(2,6-Difluoro-4-(piridin-3-iletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona	91	89
31		6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4h-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona	187	85
32		6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona	33	104
33		6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	47	86

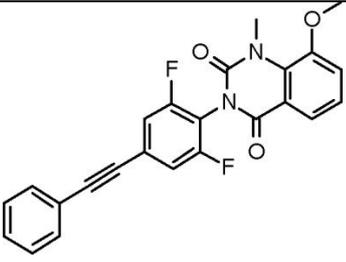
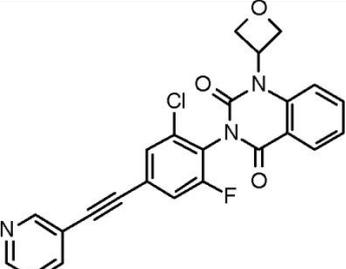
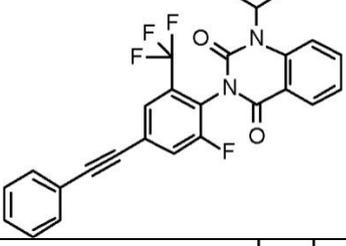
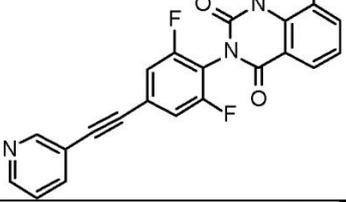
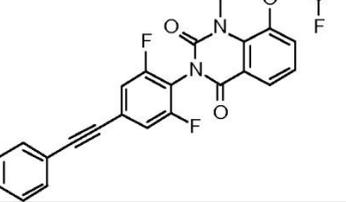
34		6-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	74	85
35		6-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	30	89
36		6-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-4-isopropil-1-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	155	89
37		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona	88	73
38		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,8-dimetil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona	108	108
39		6-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-4-metil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona	17	107
40		6-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-4-isopropil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona	23	104

41		3-[2-Chloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5-dimetil-quinazolina-2,4-diona	231	98
42		3-[2-Chloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona	83	80
43		3-[2-Chloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona	74	107
44		3-[3-Chloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona	372	180
45		3-[3-Chloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona	137	92
46		3-[3-Chloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona	141	113
47		2-(3-Chloro-5-(feniletinil)piridin-2-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona	187	110

48		1-Metil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona	175	95
49		3-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona	302	111
50		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(2-metoxietil)quinazolina-2,4-diona	499	110
51		6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-2-morfolino-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona	164	127
52		6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona	200	110
53		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-ciclobutil-quinazolina-2,4-diona	102	123
54		3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-isopropil-1-metil-quinazolina-2,4-diona	179	97

55		1-Isopropil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona	766	123
56		6-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	121	120
57		6-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	65	134
58		6-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	37	120
59		6-[3-Cloro-5-[2-(3-piridil)etinil]-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	169	146
60		6-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona	189	150
61		8-Cloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona	91	129
62		5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona	137	145

63		5-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona	26	146
64		5-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-7-isopropil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona	121	120
65		3-[2-Cloro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona	32	97
66		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-diona	75	184
67		6-[2-Cloro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-4-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diona	246	188
68		3-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona	48	225
69		1-[2,6-Difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona	50	113

70		3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona	38	152
71		3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-dion	86	103
72		3-[2-Fluoro-4-(2-feniletinil)-6-(trifluorometil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona	63	134
73		3-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona	154	197
74		8-(2,2-Difluoroetoxi)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona	60	122

5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante, la administración también se puede lograr por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios o, por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa; sin embargo, habitualmente no se requieren vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, se pueden usar para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), pero como norma no son necesarios. Los vehículos adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

20

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se menciona anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, así como un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, que comprende introducir uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Como se ha mencionado anteriormente en detalle, el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente es también un objetivo de la presente invención.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se puede ajustar a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, la dosificación eficaz para la administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, siendo preferente una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. En consecuencia, la dosificación diaria para un ser humano adulto que pesa 70 kg se encuentra entre 0,7 y 1400 mg por día, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

#### Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

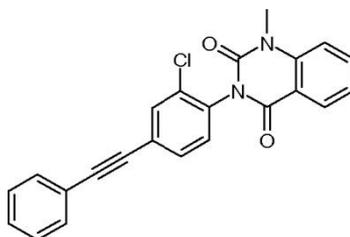
Los **comprimidos** de la siguiente composición se producen de una manera convencional:

<u>mg/comprimido</u>	
Principio activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón de Na	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	250

#### Sección experimental:

##### **Ejemplo 1**

##### **3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona**



##### Etapa 1: 2-Cloro-4-yodo-1-isocianato-benceno

El 2-cloro-4-yodoanilina (500 mg, 1,97 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml) y se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (234 mg, 0,79 mmol, 0,4 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se suspendió en 5 ml de heptano. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El 2-cloro-4-yodo-1-isocianato-benceno deseado (400 mg, 73 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro y se usó en la siguiente etapa sin caracterización adicional.

##### Etapa 2: 3-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona

El 2-aminobenzoato de metilo (100 mg, 0,66 mmol) se disolvió en dioxano (1,5 ml) y se añadieron 2-cloro-4-yodo-1-isocianato-benceno (ejemplo 1, etapa 1) (203 mg, 0,73 mmol, 1,1 equiv.) y trietilamina (250 µl, 1,79 mmol, 2,7 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a 85 °C. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se cristalizó en heptano y acetato de etilo para producir la 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona

deseada (155 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco. EM: m/e = 399,0/401,0 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona

5 El dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (8 mg, 11,7 μmol, 0,03 equiv.) se disolvió en 2 ml de DMF. Se añadieron la 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona (155 mg, 389 μmol) (ejemplo 1, etapa 2) y fenilacetileno (79 mg, 85 μl, 0,778 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (157 mg, 217 μl, 1,56 mmol, 4 equiv.), trifenilfosfina (6 mg, 23,4 μmol, 0,06 equiv.) y yoduro de cobre(I) (2 mg, 7,8 μmol, 0,02 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron tres veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 50:50. La 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (135 mg, 93 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. EM: m/e = 373,1/375,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

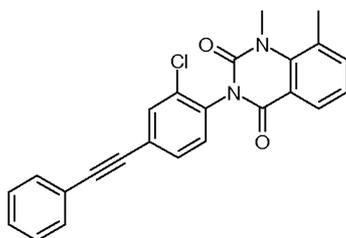
Etapa 4: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

La 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (110 mg, 295 μmol)(ejemplo 1, etapa 3) se disolvió en acetona (3 ml) y se añadieron carbonato potásico (82 mg, 0,59 mmol, 2 equiv.) y yodometano (251 mg, 111 μl, 1,77 mmol, 6 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó directamente por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 50:50. La 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona (92 mg, 81 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. EM: m/e = 387,1/389,2 (M+H<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 2**

**3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona**



30

Etapa 1: 3-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 413,0/415,0 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-4-yodo-1-isocianato-benceno (ejemplo 1, etapa 1) y 2-amino-3-metilbenzoato de metilo.

35

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 387,1/389,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 2, etapa 1) y fenilacetileno.

40

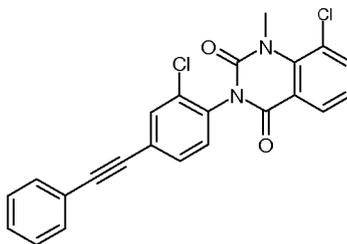
Etapa 3: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona

45

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 401,1/403,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 2, etapa 2) y yodometano.

**Ejemplo 3**

50

**8-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona**

5

Etapa 1: 8-Cloro-3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 433,0/435,0 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-4-yodo-1-isocianato-benceno (ejemplo 1, etapa 1) y 2-amino-3-clorobenzoato de metilo.

Etapa 2: 8-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona

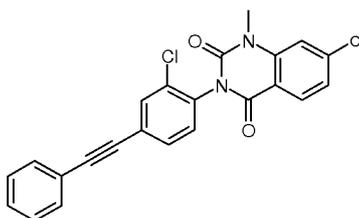
15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 405,2/407,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 8-cloro-3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 3, etapa 1) y fenilacetileno.

Etapa 3: 8-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 421,1/423,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 8-cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 3, etapa 2) y yodometano.

**Ejemplo 4**

25

**7-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona**Etapa 1: 2-Cloro-4-(2-feniletinil)anilina

30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 228,1/230,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 2-cloro-4-yodoanilina y fenilacetileno.

Etapa 2: 2-Cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benceno

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido ceroso de color marrón oscuro usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1).

Etapa 3: 7-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona

40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 405,2/407,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benceno (ejemplo 4, etapa 2) y 2-

amino-4-clorobenzoato de metilo.

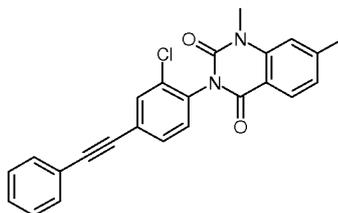
Etapa 3: 7-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

- 5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM:  $m/e = 421,1/423,1 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 7-cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 4, etapa 3) y yodometano.

**Ejemplo 5**

10

**3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona**



15 Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 387,1/389,2 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benceno (ejemplo 4, etapa 2) y 2-amino-4-metilbenzoato de metilo.

20

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona

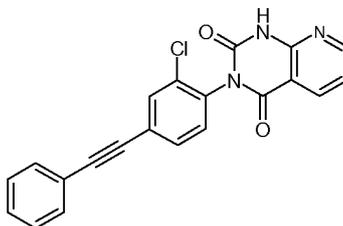
El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 401,1/403,2 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 5, etapa 1) y yodometano.

25

**Ejemplo 6**

**3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona**

30



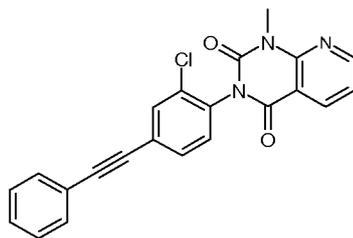
El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM:  $m/e = 374,1/376,1 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benceno (ejemplo 4, etapa 2) y 2-aminonicotinato de metilo.

35

**Ejemplo 7**

**3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona**

40

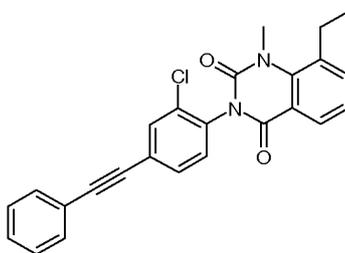


5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 388,1/390,1$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 6) y yodometano.

### Ejemplo 8

#### 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-etil-1-metil-quinazolina-2,4-diona

10



#### Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-etil-1H-quinazolina-2,4-diona

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón (EM:  $m/e = 401,2/403,3$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benceno (ejemplo 4, etapa 2) y 2-amino-3-etilbenzoato de metilo.

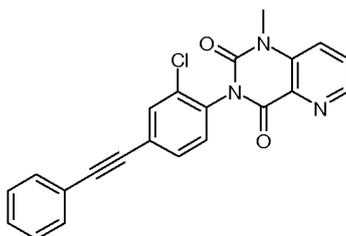
#### Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-etil-1-metil-quinazolina-2,4-diona

20

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM:  $m/e = 415,1/417,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-etil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 8, etapa 1) y yodometano.

### 25 Ejemplo 9

#### 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona



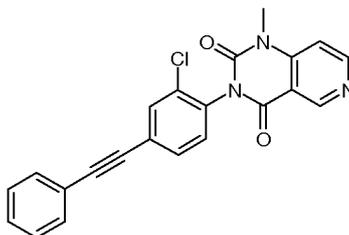
30

#### Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM:  $m/e = 374,3/376,3$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benceno (ejemplo 4, etapa 2) y 3-aminopicolinato de etilo.

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 388,2/390,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 9, etapa 1) y yodometano.

**Ejemplo 10**10 **3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona**Etapa 1: 3-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-1H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona

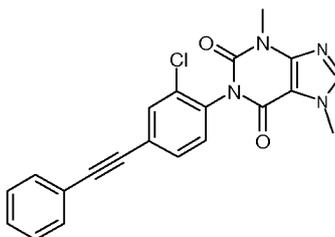
15 La 2-cloro-4-yodoanilina (200 mg, 0,79 mmol) se disolvió en tolueno (2,0 ml) y se añadieron 4-aminonicotinato de metilo (120 mg, 0,79 mmol, 1,0 equiv.) y CDI (154 mg, 0,95 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 100:0. La 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona deseada (110 mg, 35 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 400,0/402,0 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona

25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 374,1/376,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 10, etapa 1) y fenilacetileno.

Etapa 3: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona

30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 388,1/390,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 10, etapa 2) y yodometano.

35 **Ejemplo 11****1-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona**40 Etapa 1: 5-[(2-Cloro-4-yodo-fenil)carbamoilamino]-3-metil-imidazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 449,1/451,1 (M-H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-yodoanilina y amino-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo.

Etapa 2: 1-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-7-metil-3H-purina-2,6-diona

5 El 5-[(2-cloro-4-yodo-fenil)carbamoilamino]-3-metil-imidazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 11, etapa 1) (330 mg, 0,74 mmol) se disolvió en THF (5,0 ml) y se añadió KOtBu (124 mg, 1,1 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. La 1-(2-cloro-4-yodo-fenil)-7-metil-3H-purina-2,6-diona (220 mg, 74 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. EM: m/e = 403,0/405,0 (M+H<sup>+</sup>).

10

Etapa 3: 1-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-metil-3H-purina-2,6-diona

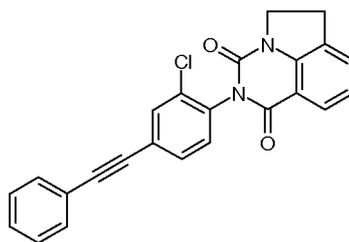
15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 377,1/379,0 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 1-(2-cloro-4-yodo-fenil)-7-metil-3H-purina-2,6-diona (ejemplo 11, etapa 2) y fenilacetileno.

Etapa 4: 1-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 391,1/393,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 1-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-metil-3H-purina-2,6-diona (ejemplo 11, etapa 3) y yodometano.

**Ejemplo 12**

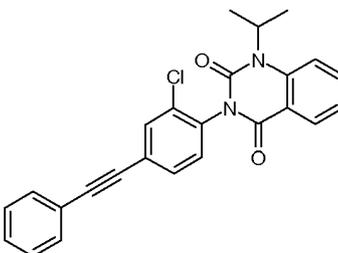
25 **2-(2-Cloro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona**



30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 399,1/401,0 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benzeno (ejemplo 4, etapa 2) e indolino-7-carboxilato de metilo.

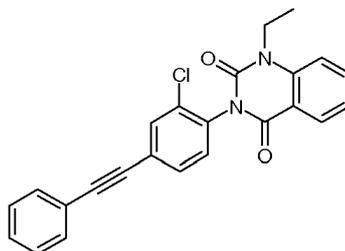
**Ejemplo 13**

35 **3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona**

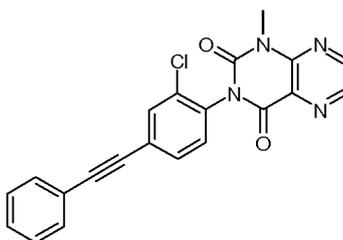


40 El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (EM: m/e = 415,2/417,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 1, etapa 3) y 2-yodopropano.

**Ejemplo 14**

**3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-quinazolina-2,4-diona**

5 El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (EM:  $m/e = 401,2/403,3$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 1, etapa 3) y yodoetano.

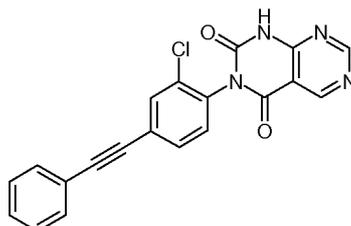
**10 Ejemplo 15****3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pteridina-2,4-diona**

15 Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pteridina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 375,2/377,2$  ( $M-H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 3-aminopirazina-2-carboxilato de metilo.

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pteridina-2,4-diona

25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 389,1/391,1$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pteridina-2,4-diona (ejemplo 15, etapa 1) y yodometano.

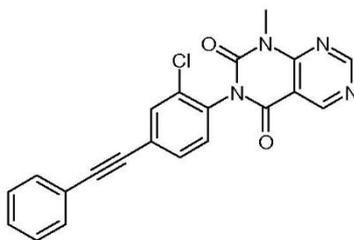
**Ejemplo 16****30 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona**

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM:  $m/e = 375,2/377,1$  ( $M-H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 4-

aminopirimidina-5-carboxilato de metilo.

### Ejemplo 17

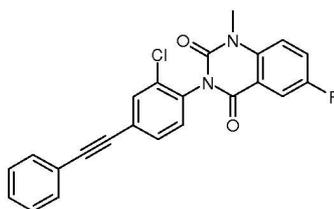
#### 5 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona



10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 389,2/391,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 16) y yodometano.

### Ejemplo 18

#### 15 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-fluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona



#### 20 Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona

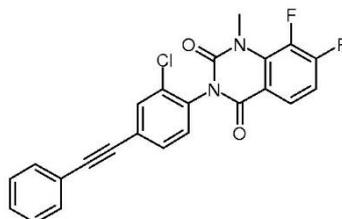
El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 391,1/393,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 a partir de 2-cloro-1-isocianato-4-(2-feniletinil)benzoceno (ejemplo 4, etapa 2) y 2-amino-5-fluorobenzoato de metilo.

#### 25 Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-fluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 405,1/407,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 18, etapa 1) y yodometano.

### Ejemplo 19

#### 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7,8-difluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona



#### Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 407,2/409,2 (M-H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 2-amino-3,4-difluorobenzoato de metilo.

5

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7,8-difluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona

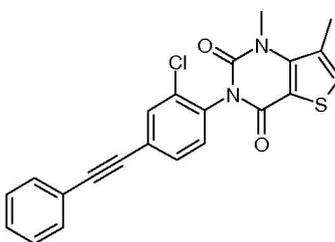
El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 423,2/425,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 19, etapa 1) y yodometano.

10

### Ejemplo 20

**3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona**

15



Etapa 1: 3-(2-Cloro-4-feniletinil-fenil)-7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 391,1/393,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 3-amino-4-metilfenol-2-carboxilato de metilo.

20

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

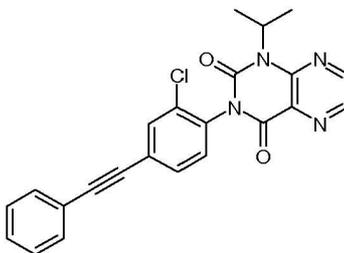
25

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM: m/e = 407,2/409,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2-cloro-4-feniletinil-fenil)-7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 20, etapa 1) y yodometano.

30

### Ejemplo 21

**3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona**



35

Etapa 1: 3-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-1H-pteridina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 401,1/403,1 (M-H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-yodoanilina y 3-aminopirazina-2-carboxilato de metilo.

40

Etapa 2: 3-(2-Cloro-4-yodo-fenil)-1-isopropil-pteridina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 443,2/445,1$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1H-pteridina-2,4-diona (ejemplo 21, etapa 1) y 2-yodopropano.

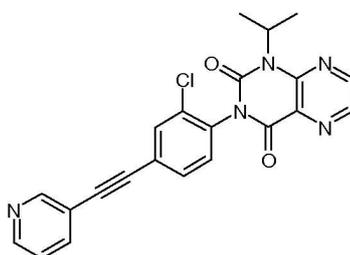
5 Etapa 3: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido morado (EM:  $m/e = 417,3/419,3$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1-isopropil-pteridina-2,4-diona (ejemplo 21, etapa 2) y fenilacetileno.

10

**Ejemplo 22**

**3-[2-Cloro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona**



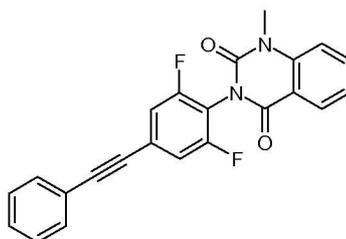
15

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 418,3/420,3$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-(2-cloro-4-yodo-fenil)-1-isopropil-pteridina-2,4-diona (ejemplo 21, etapa 2) y 3-etinilpiridina.

20

**Ejemplo 23**

**3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona**



25

Etapa 1: 3-(2,6-Difluoro-4-yodo-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona

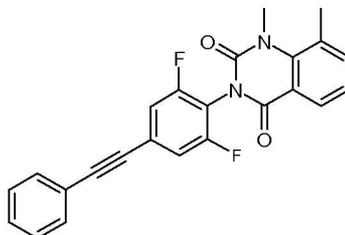
30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 401,0$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y 2-aminobenzoato de metilo.

Etapa 2: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM:  $m/e = 375,1$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 23, etapa 1) y fenilacetileno.

Etapa 3: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM:  $m/e = 389,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 23, etapa 2) y yodometano.

**Ejemplo 24****3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona**

5

Etapa 1: 3-(2,6-Difluoro-4-yodo-fenil)-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM: m/e = 415,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y 2-amino-3-metilbenzoato de metilo.

Etapa 2: 3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

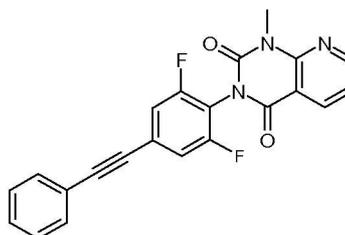
15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 389,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 24, etapa 1) y fenilacetileno.

Etapa 3: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 403,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-feniletinil-fenil)-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 24, etapa 2) y yodometano.

**Ejemplo 25**

25

**3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-1-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona**30 Etapa 1: 2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenilamina

El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 230,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y fenilacetileno.

35 Etapa 2: 3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM: m/e = 376,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina y 2-aminonicotinoato de metilo.

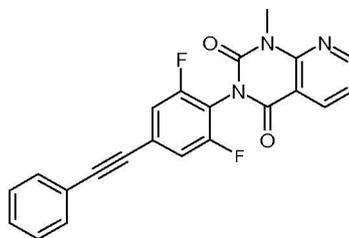
40 Etapa 3: 3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-1-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM: m/e = 390,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-feniletinil-fenil)-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

(ejemplo 25, etapa 2) y yodometano.

### Ejemplo 26

#### 5 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona



#### 10 Etapa 1: 3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-7-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 389,1$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 2-amino-4-metilbenzoato de metilo.

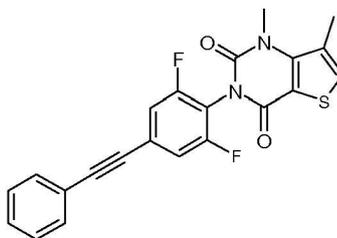
#### 15 Etapa 2: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 403,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-feniletinil-fenil)-7-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 26, etapa 1) y yodometano.

20

### Ejemplo 27

#### 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona



25

#### Etapa 1: 3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 395,0$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo.

30

#### Etapa 2: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

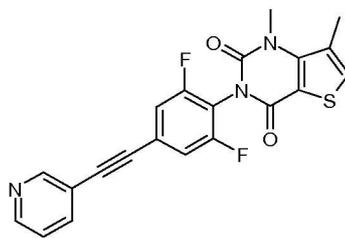
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 409,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-feniletinil-fenil)-7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 27, etapa 1) y yodometano.

35

### Ejemplo 28

40

#### 3-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona



Etapa 1: 2,6-Difluoro-4-piridin-3-iletinil-fenilamina

- 5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM:  $m/e = 231,1$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y 3-etinilpiridina.

Etapa 2: 3-(2,6-Difluoro-4-piridin-3-iletinil-fenil)-7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

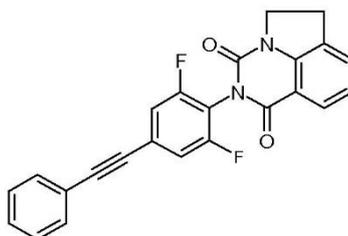
- 10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 396,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-piridin-3-iletinil-fenilamina (ejemplo 28, etapa 1) y 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo.

Etapa 3: 3-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

- 15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 410,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-piridin-3-iletinil-fenil)-7-metil-1H-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 28, etapa 2) y yodometano.

20 **Ejemplo 29**

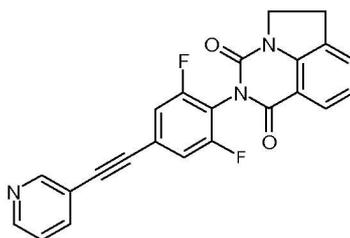
2-(2,6-Difluoro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona



- 25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 401,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) e indolino-7-carboxilato de metilo.

30 **Ejemplo 30**

2-(2,6-Difluoro-4-(piridin-3-iletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona



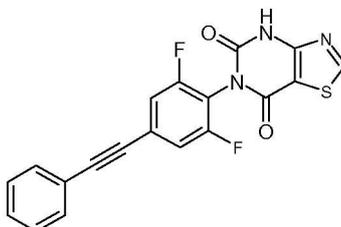
- 35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 402,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la

descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-piridin-3-iletinil-fenilamina (ejemplo 28, etapa 1) e indolino-7-carboxilato de metilo.

### Ejemplo 31

5

#### 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

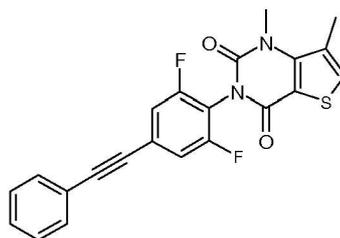


10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM:  $m/e = 380,1$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 4-aminotiazol-5-carboxilato de metilo.

### Ejemplo 32

15

#### 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

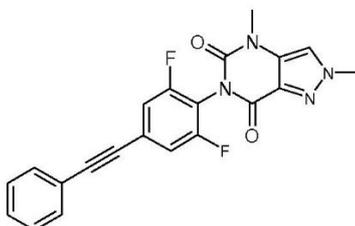


20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 396,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 31) y yodometano.

### Ejemplo 33

25

#### 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona



#### 30 Etapa 1: 4-[[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

La 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) (200 mg, 0,87 mmol) se disolvió en tolueno (6,0 ml) y se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (104 mg, 0,35 mmol, 0,4 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a 110 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron Et<sub>3</sub>N (440 mg, 0,61 ml, 4,36 mmol, 5 equiv.) y 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (135 mg, 0,87 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con un gradiente

35

de acetato de etilo:heptano 5:95 a 100:0. El 4-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (223 mg, 65 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. EM: m/e = 409,4 (M+H<sup>+</sup>).

5 Etapa 2: 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-metil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 377,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 11, etapa 2 a partir de 4-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (ejemplo 33, etapa 1).

10

Etapa 3: 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

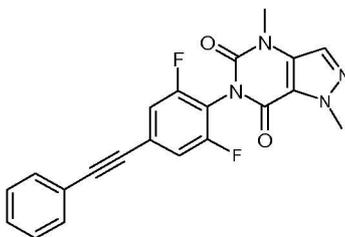
El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 393,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-metil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 33, etapa 2) y yodometano.

15

**Ejemplo 34**

**6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona**

20



Etapa 1: 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 379,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 33, etapa 1 y etapa 2 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo.

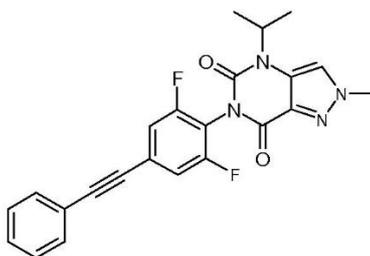
Etapa 2: 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

30

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 393,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 34, etapa 1) y yodometano.

35 **Ejemplo 35**

**6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona**

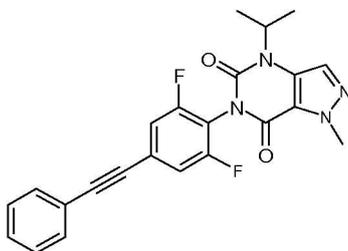


40

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 421,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-metil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 33, etapa 2) y 2-yodopropano.

**Ejemplo 36****6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-1-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona**

5

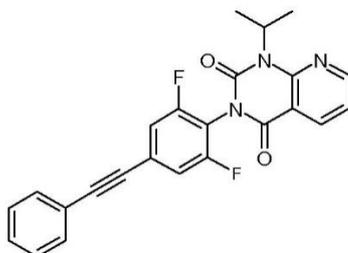


El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 421,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 34, etapa 1) y 2-yodopropano.

10

**Ejemplo 37****3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona**

15

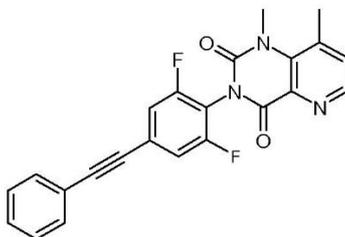


El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 418,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-(2,6-difluoro-4-feniletinil-fenil)-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 25, etapa 2) y 2-yodopropano.

20

**Ejemplo 38****3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona**

25

**Etapa 1: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 388,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y ácido 3-amino-4-metilpicolínico.

30

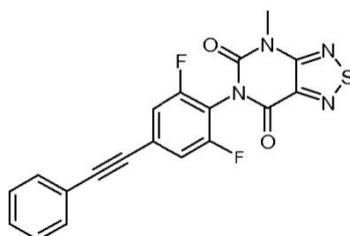
**Etapa 2: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona**

35

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 404,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 38, etapa 1) y yodometano.

### 5 Ejemplo 39

#### 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona



10

#### Etapa 1: 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4H-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM:  $m/e = 381,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y ácido 4-amino-1,2,5-tiadiazol-3-carboxílico.

15

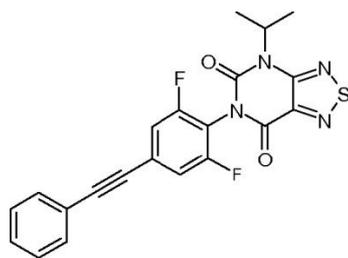
#### Etapa 2: 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 397,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4H-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 39, etapa 1) y yodometano.

20

### Ejemplo 40

#### 25 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona

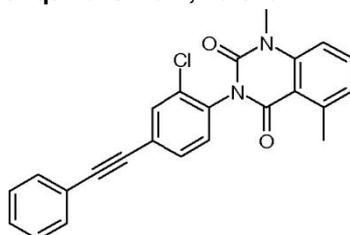


30

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 425,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4H-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 39, etapa 1) y 2-yodopropano.

### Ejemplo 41

#### 35 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5-dimetil-quinazolina-2,4-diona

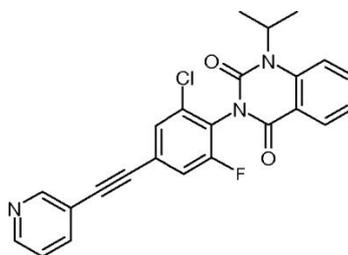


Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 387,1/389,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 2-amino-6-metilbenzoato de metilo.

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5-dimetil-quinazolina-2,4-diona

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 401,2/403,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 41, etapa 1) y yodometano.

**Ejemplo 42****3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona**Etapa 1: 2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido naranja (EM: m/e = 247,1/249,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y 3-etinilpiridina.

Etapa 2: 2-(Isopropilamino)benzoato de metilo

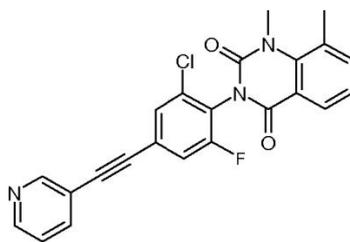
25 El 2-aminobenzoato de metilo (2 g, 13,2 mmol) se disolvió en diclorometano (6,0 ml) y se añadieron ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26,5 mmol, 2,0 equiv.), acetona (2,91 ml, 39,7 mmol, 3 equiv.) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (5,22 g, 19,8 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 20:80. El 2-(isopropilamino)benzoato de metilo deseado (2,43 g, 90 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. EM: m/e = 194,2 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: 3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 434,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (ejemplo 42, etapa 1) y 2-(isopropilamino)benzoato de metilo (ejemplo 42, etapa 2).

40

**Ejemplo 43****3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona**



Etapa 1: 3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

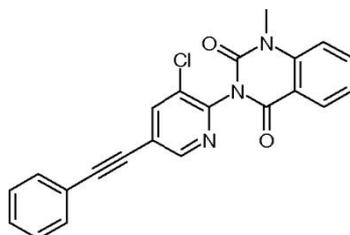
- 5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 406,2/408,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (ejemplo 42, etapa 1) y 2-amino-3-metilbenzoato de metilo.

Etapa 2: 3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona

- 10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 420,2/422,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 43, etapa 1) y yodometano.

15 **Ejemplo 44**

**3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona**



20 Etapa 1: 3-Cloro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 229,1/231,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 5-bromo-3-cloropiridin-2-amina y fenilacetileno.

25 Etapa 2: 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1H-quinazolina-2,4-diona

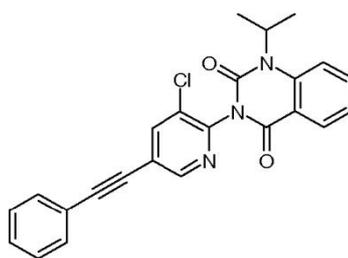
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 374,2/376,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 3-cloro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (ejemplo 44, etapa 1) y 2-aminobenzoato de metilo.

Etapa 3: 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 388,2/390,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 44, etapa 2) y yodometano.

**Ejemplo 45**

40 **3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona**

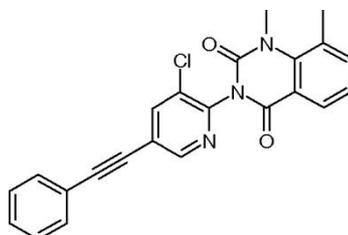


5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 416,3/418,3 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 3-cloro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (ejemplo 44, etapa 1) y 2-(isopropilamino)benzoato de metilo (ejemplo 42, etapa 2).

#### Ejemplo 46

#### 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona

10



#### Etapa 1: 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 388,3/390,3 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 3-cloro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (ejemplo 44, etapa 1) y 2-amino-3-metilbenzoato de metilo.

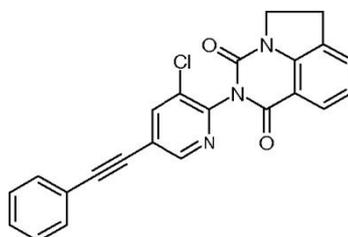
#### Etapa 3: 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona

20

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 402,2/404,2 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 46, etapa 1) y yodometano.

#### 25 Ejemplo 47

#### 2-(3-Cloro-5-(feniletinil)piridin-2-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona

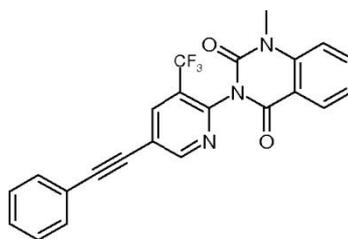


30

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 400,1/402,2 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 3-cloro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (ejemplo 44, etapa 1) e indolino-7-carboxilato de metilo.

#### 35 Ejemplo 48

#### 1-Metil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona



**Etapa 1: 3-[5-Bromo-3-(trifluorometil)-2-piridil]-1H-quinazolina-2,4-diona**

- 5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 386,1/388,1 (M-H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-amina y 2-aminobenzoato de metilo.

**Etapa 2: 3-[5-(2-Feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-1H-quinazolina-2,4-diona**

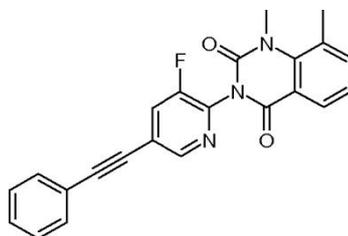
- 10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 408,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-[5-bromo-3-(trifluorometil)-2-piridil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 48, etapa 1) y fenilacetileno.

**Etapa 3: 1-Metil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-quinazolina-2,4-diona**

- 15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 422,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 48, etapa 2) y yodometano.

20 **Ejemplo 49**

**3-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona**



- 25 **Etapa 1: 3-Fluoro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina**
- El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón (EM: m/e = 213,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina y fenilacetileno.

- 30 **Etapa 2: 3-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona**

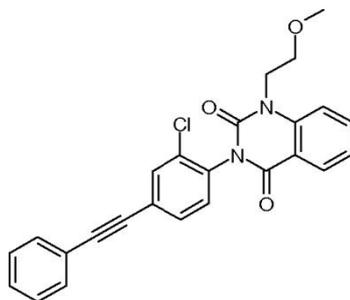
- El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 372,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 3-fluoro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (ejemplo 49, etapa 1) y 2-amino-3-metilbenzoato de metilo.

- 35 **Etapa 3: 3-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona**

- 40 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (EM: m/e = 386,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 49, etapa 1) y yodometano.

**Ejemplo 50**

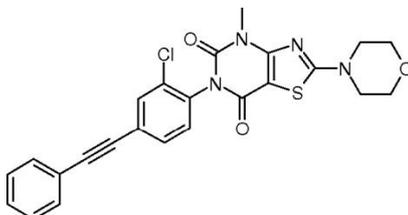
- 45 **3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(2-metoxietil)quinazolina-2,4-diona**



5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 431,2/433,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 1, etapa 3) y 1-bromo-2-metoxietano.

### Ejemplo 51

10 **6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-2-morfolino-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona**



#### Etapa 1: 4-[[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-2-morfolino-tiazol-5-carboxilato de metilo

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 497,3/499,3 (M-H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 4-amino-2-morfolinotiazol-5-carboxilato de metilo.

20 Etapa 2: 6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-morfolino-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 463,3/465,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 11, etapa 2 a partir de 4-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-2-morfolino-tiazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 51, etapa 1).

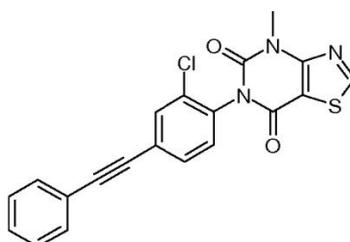
25 Etapa 3: 6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-2-morfolino-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 479,2/481,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-morfolino-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 51, etapa 2) y yodometano.

30

### Ejemplo 52

35 **6-(2-Cloro-4-feniletinil-fenil)-4-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona**

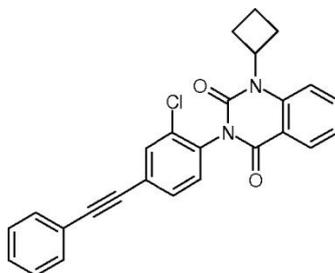


Etapa 1: 6-(2-Cloro-4-feniletinil-fenil)-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

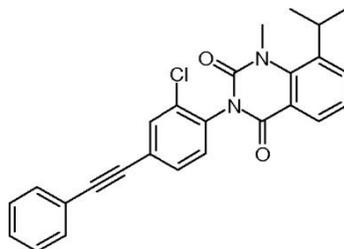
5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 378,2/380,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(feniletinil)-anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 4-aminotiazol-5-carboxilato de metilo.

Etapa 2: 6-(2-Cloro-4-feniletinil-fenil)-4-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (EM: m/e = 394,1/396,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 6-(2-cloro-4-feniletinil-fenil)-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 52, etapa 1) y yodometano.

**Ejemplo 53****15 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-ciclobutil-quinazolina-2,4-diona**

20 El compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca (EM: m/e = 427,2/429,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 2-(ciclobutilamino)benzoato de metilo.

**Ejemplo 54****25 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-isopropil-1-metil-quinazolina-2,4-diona**30 Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-isopropil-1H-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 415,2/417,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 2-amino-3-isopropilbenzoato de metilo.

35 Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-isopropil-1-metil-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 429,2/431,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-isopropil-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 54, etapa 1) y yodometano.

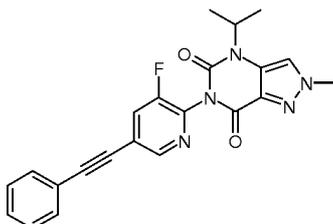
40

**Ejemplo 55****1-Isopropil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona**45 Etapa 1: 3-(5-Bromo-2-piridil)-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 360,1/362,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 5-bromopiridin-2-amina y 2-(isopropilamino)benzoato de metilo (ejemplo 42, etapa 2).

Etapa 2: 1-Isopropil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona

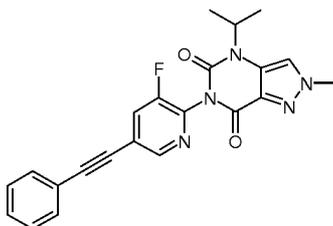
5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 382,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-(5-bromo-2-piridil)-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 55, etapa 1) y fenilacetileno.

**Ejemplo 56**10 **6-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona**15 Etapa 1: 4-(Isopropilamino)-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo como un aceite azul claro (EM: m/e = 198,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 42, etapa 2 a partir de 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

20 Etapa 2: 6-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 404,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 3-fluoro-5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (ejemplo 49, etapa 1) y 4-(isopropilamino)-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (ejemplo 56, etapa 1).

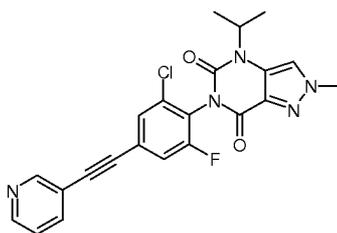
25 **Ejemplo 57****6-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona**30 Etapa 1: 2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 231,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 2,6-difluoro-4-yodoanilina y 3-etinilpiridina.

35 Etapa 2: 6-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 422,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (ejemplo 57, etapa 1) y 4-(isopropilamino)-1-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (ejemplo 56, etapa 1).

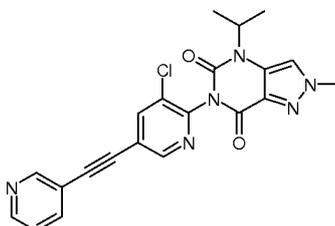
40 **Ejemplo 58**45 **6-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona**



5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 438,3/440,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (ejemplo 42, etapa 1) y 4-(isopropilamino)-1-metil-pirazol-3 carboxilato de metilo (ejemplo 56, etapa 1).

### Ejemplo 59

#### 10 6-[3-Cloro-5-[2-(3-piridil)etnil]-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona



#### Etapa 1: 6-(5-Bromo-3-cloro-2-piridil)-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

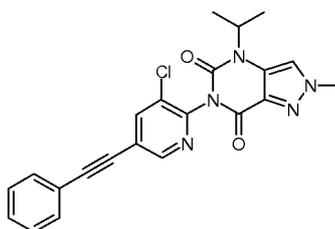
15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 398,1/400,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 5-bromo-3-cloropiridin-2-amina y 4-(isopropilamino)-1-metil-pirazol-3 carboxilato de metilo (ejemplo 56, etapa 1).

#### Etapa 2: 6-[3-Cloro-5-[2-(3-piridil)etnil]-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 421,2/423,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 6-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 59, etapa 1) y 3-etnilpiridina.

### 25 Ejemplo 60

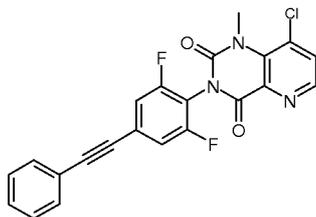
#### 6-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona



30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro (EM: m/e = 420,3/422,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 6-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona (ejemplo 59, etapa 1) y fenilacetileno.

### 35 Ejemplo 61

#### 8-Cloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona



Etapa 1: 8-Cloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

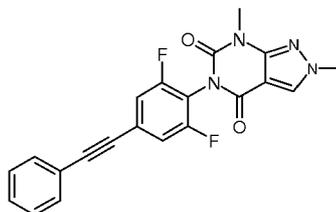
- 5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 410,3/412,3 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y ácido 3-amino-4-cloropicolínico.

Etapa 2: 8-Cloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

- 10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 424,2/426,2 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 8-cloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona (ejemplo 61, etapa 1) y yodometano.

15 **Ejemplo 62**

**5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona**



- 20 Etapa 1: 3-[[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-1-metil-pirazolo-4-carboxilato de metilo

- 25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 411,3 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 3-amino-1-metil-1H-pirazolo-4-carboxilato de metilo.

Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-metil-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona

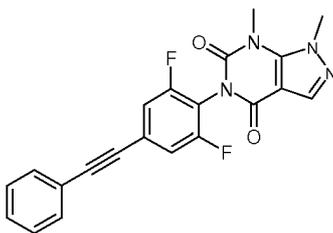
- 30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 379,3 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 11, etapa 2 a partir de 3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-1-metil-pirazolo-4-carboxilato de metilo (ejemplo 62, etapa 1).

Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona

- 35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 393,2 (M+H^+)$ ) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 5-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-metil-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona (ejemplo 62, etapa 2) y yodometano.

40 **Ejemplo 63**

**5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona**



Etapa 1: 5-[[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-1-metil-pirazol-4-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM:  $m/e = 411,3$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo.

Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 379,3$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 11, etapa 2 a partir de 5-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-1-metil-pirazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 63, etapa 1).

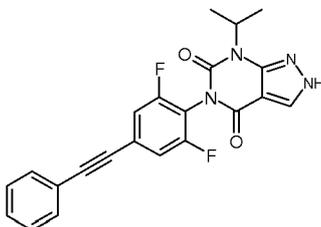
Etapa 3: 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 393,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 5-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-7H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona (ejemplo 63, etapa 2) y yodometano.

20

**Ejemplo 64**

**5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-isopropil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona**



25

Etapa 1: 3-(Isopropilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

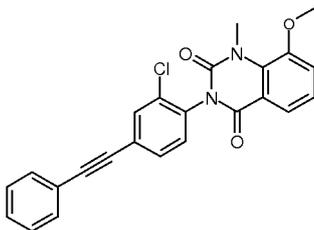
30 El compuesto del título se obtuvo como un aceite azul claro (EM:  $m/e = 184,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 42, etapa 2 a partir de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo.

Etapa 2: 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-isopropil-2H-pirazolo [3,4-d]pirimidina-4,6-diona

35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 407,5$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 3-(isopropilamino)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 64, etapa 1).

**Ejemplo 65**

**40 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona**



Etapa 1: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona

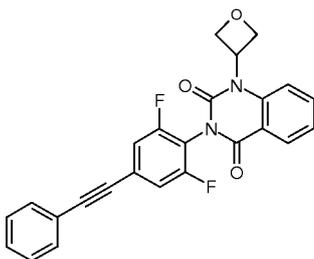
5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 403,2/405,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 2-amino-3-metoxibenzoato de metilo.

Etapa 2: 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona

10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 417,2/419,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 65, etapa 1) y yodometano.

15 **Ejemplo 66**

**3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-diona**



20 Etapa 1: 2-(Oxetan-3-ilamino)benzoato de metilo

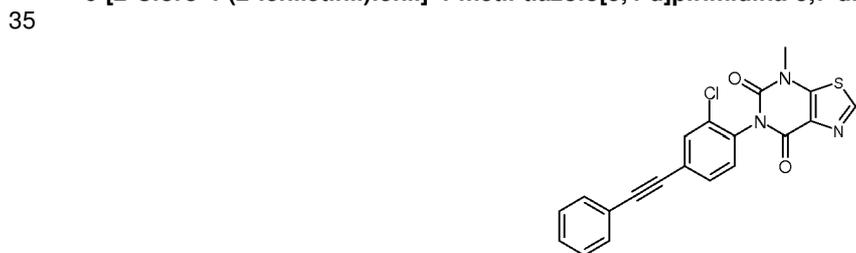
El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (EM: m/e = 208,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 42, etapa 2 a partir de 2-aminobenzoato de metilo y oxetan-3-ona.

25 Etapa 2: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-diona

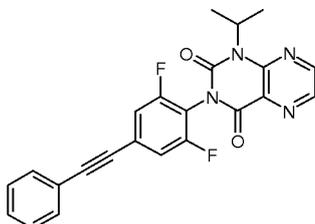
30 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 431,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 2-(oxetan-3-ilamino)benzoato de metilo (ejemplo 65, etapa 1).

**Ejemplo 67**

**6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diona**



40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 394,1/396,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 4, etapa 1) y 5-(aminometil)tiazol-4-carboxilato de etilo.

**Ejemplo 68****3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona**

5

Etapa 1: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pteridina-2,4-diona

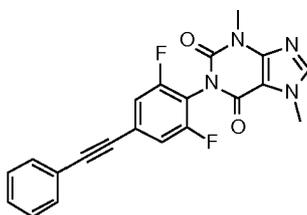
10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 377,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 3-aminopirazina-2-carboxilato de metilo.

Etapa 2: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona

15 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 419,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pteridina-2,4-diona (ejemplo 68, etapa 1) y 2-yodopropano.

**Ejemplo 69**

20

**1-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona**Etapa 1: 5-[(2,6-Difluoro-4-yodo-fenil)carbamoilamino]-3-metil-imidazol-4-carboxilato de etilo

25 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 425,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 4-amino-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo.

30

Etapa 2: 1-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-metil-3H-purina-2,6-diona

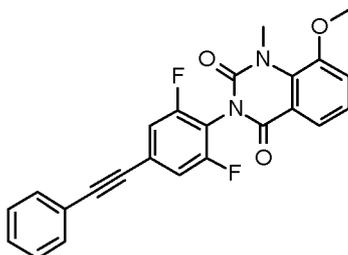
35 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro (EM: m/e = 379,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 11, etapa 2 a partir de 5-[(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)carbamoilamino]-3-metil-imidazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 69, etapa 1) y usando hidruro de sodio en lugar de KOTBu.

Etapa 3: 1-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona

40 El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 393,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 1-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-metil-3H-purina-2,6-diona (ejemplo 69, etapa 2) y yodometano.

**Ejemplo 70****3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona**

45



Etapa 1: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona

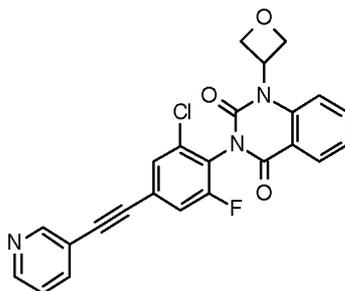
- 5 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 403,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 2-amino-3-metoxibenzoato de metilo.

Etapa 2: 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona

- 10 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 419,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 70, etapa 1) y yodometano.

15 **Ejemplo 71**

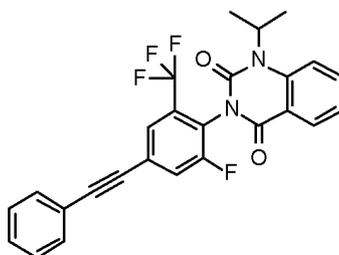
**3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-dion**



- 20 El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM:  $m/e = 448,2/450,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (ejemplo 42, etapa 1) y 2-(oxetan-3-ilamino)benzoato de metilo (ejemplo 65, etapa 1).

25 **Ejemplo 72**

**3-[2-Fluoro-4-(2-feniletinil)-6-(trifluorometil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona**

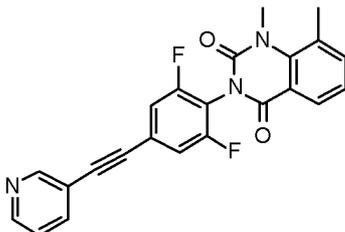


- 30 Etapa 1: 3-[4-Bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona

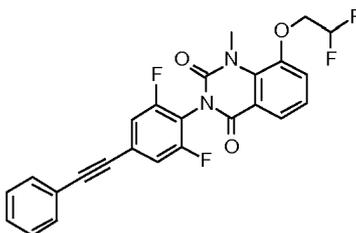
- 35 El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (EM:  $m/e = 445,2/447,2$  ( $M+H^+$ )) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 4-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)anilina y 2-(isopropilamino)benzoato de metilo (ejemplo 42, etapa 2).

Etapa 2: 3-[2-Fluoro-4-(2-feniletinil)-6-(trifluorometil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (EM: m/e = 468,3 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3 a partir de 3-[4-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 72, etapa 1) y fenilacetileno.

**Ejemplo 73****3-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona**

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 404,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-piridin-3-iletinil-fenilamina (ejemplo 28, etapa 1) y 3-metil-2-(metilamino)benzoato de metilo.

**Ejemplo 74****8-(2,2-Difluoroetoxi)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona**Etapa 1: 8-(2,2-Difluoroetoxi)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (EM: m/e = 455,1 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 10, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 25, etapa 1) y 2-amino-3-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo.

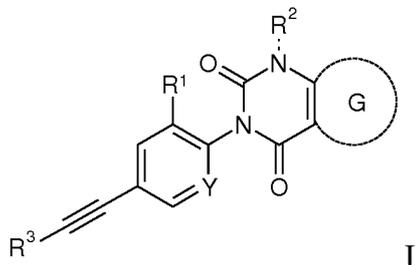
Etapa 2: 8-(2,2-Difluoroetoxi)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (EM: m/e = 469,2 (M+H<sup>+</sup>)) usando química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4 a partir de 8-(2,2-difluoroetoxi)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-quinazolina-2,4-diona (ejemplo 74, etapa 1) y yodometano.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I

5



en la que

10 Y es N o C-R<sup>1'</sup>;

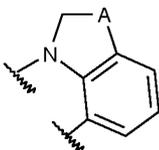
15 G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno o NRR'; R y R' son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo C<sub>1-7</sub> adicional;

20 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

R<sup>1'</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

25 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxilquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo

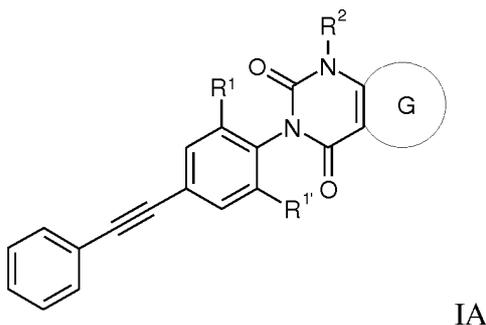


30 en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

R<sup>3</sup> es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

35 o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1



40

en la que

G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno o NRR';

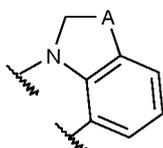
R y R' son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo C<sub>1-7</sub> adicional;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

R<sup>1'</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los compuestos son

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona

8-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

7-Cloro-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-etil-1-metil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diona

1-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona

2-(2-Cloro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pteridina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-fluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-7,8-difluoro-1-metil-quinazolina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona

3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona

3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona

3-(2,6-Difluoro-4-feniletinil-fenil)-1-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-quinazolina-2,4-diona

3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona

2-(2,6-Difluoro-4-(feniletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona

6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona

6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,4-dimetil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

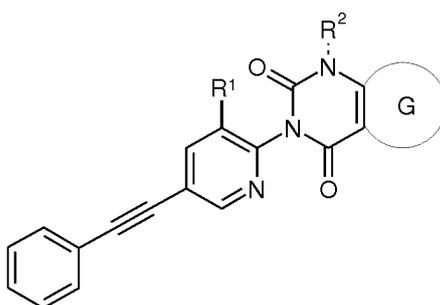
6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-1-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona

3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona

- 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,8-dimetil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona  
 6-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-isopropil-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidina-5,7-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5-dimetil-quinazolina-2,4-diona  
 5 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(2-metoxietil)quinazolina-2,4-diona  
 6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-2-morfolino-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona  
 6-(2-Cloro-4-feniletinil-fenil)-4-metil-4H-tiazolo[4,5-d]pirimidina-5,7-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-ciclobutil-quinazolina-2,4-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-isopropil-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 10 8-Cloro-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-pirido[3,2-d]pirimidina-2,4-diona  
 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona  
 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7-dimetil-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona  
 5-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7-isopropil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diona  
 3-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 15 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-diona  
 6-[2-Cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-4-metil-tiazolo[5,4-d]pirimidina-5,7-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona  
 1-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,7-dimetil-purina-2,6-diona  
 3-[2,6-Difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-metoxi-1-metil-quinazolina-2,4-diona  
 20 3-[2-Fluoro-4-(2-feniletinil)-6-(trifluorometil)fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona u  
 8-(2,2-Difluoroetoxi)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona.

4. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1



IB

25

en la que

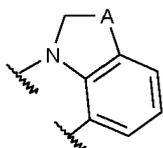
30 G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, sustituido con halógeno o NRR<sup>1</sup>;

35 R y R<sup>1</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo C<sub>1-7</sub> adicional;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

40 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

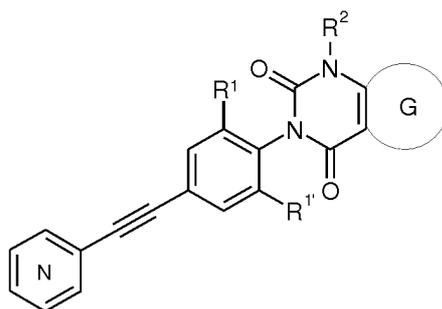
o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



45 en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

5. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los compuestos son
- 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-metil-quinazolina-2,4-diona
  - 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona
  - 3-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona
  - 5 2-(3-Cloro-5-(feniletinil)piridin-2-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona
  - 1-Metil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona
  - 3-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona
  - 1-Isopropil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]quinazolina-2,4-diona
  - 6-[3-Fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona o
  - 10 6-[3-Cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona.
6. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 1



IC,

15 en la que

G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno o NRR';

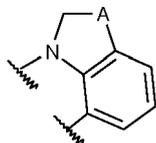
R y R' son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo C<sub>1-7</sub> adicional;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

R<sup>1'</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



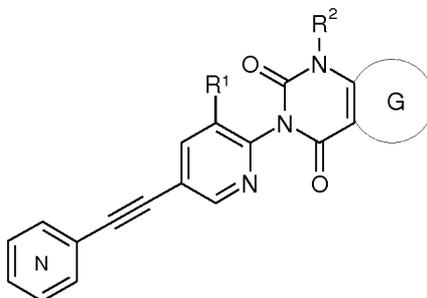
35 en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

7. Un compuesto de fórmula IC de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los compuestos son
- 3-[2-Cloro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-isopropil-pteridina-2,4-diona
  - 3-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,7-dimetil-tieno[3,2-d]pirimidina-2,4-diona
  - 45 2-(2,6-Difluoro-4-(piridin-3-iletinil)fenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,2,1-il]quinazolina-1,3(2H)-diona
  - 3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-isopropil-quinazolina-2,4-diona
  - 3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona
  - 6-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona
  - 6-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona
  - 50 3-[2-Cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-(oxetan-3-il)quinazolina-2,4-diona o

3-[2,6-Difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,8-dimetil-quinazolina-2,4-diona.

8. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 1



ID

5

en la que

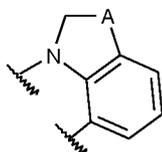
10 G es un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridinilo con diferentes posiciones de N, imidazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo o tiadiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno o NRR<sup>+</sup>;

15 R y R<sup>1</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de cinco o seis miembros que puede contener un oxígeno, NH o grupo N-alquilo C<sub>1-7</sub> adicional;

18 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con halógeno;

20 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

o R<sup>2</sup> puede formar junto con el átomo de carbono más próximo del grupo G un grupo



25

en el que A es -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-,

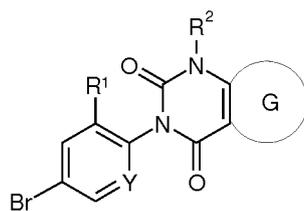
o una sal o sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómero del mismo.

30

9. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto es 6-[3-cloro-5-[2-(3-piridil)etnil]-2-piridil]-4-isopropil-2-metil-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diona.

35 10. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo el procedimiento

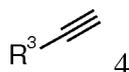
hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3



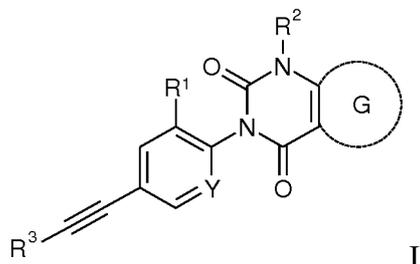
3

40

con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula I



5

en la que los sustituyentes se describen en la reivindicación 1, o si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 10 11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.
12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.
- 15 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 14. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.

Figura 1

