

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 167**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/527	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	A61P 25/16	(2006.01)
C07D 239/22	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 491/107	(2006.01)		
C07D 498/04	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2015 PCT/EP2015/053785**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128307**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2015 E 15706788 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 3110802**

54 Título: **Derivados de etinilo**

30 Prioridad:

25.02.2014 EP 14156461

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

21.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VIEIRA, ERIC;
JAESCHKE, GEORG;
GUBA, WOLFGANG;
RICCI, ANTONIO;
RUEHER, DANIEL;
BIEMANS, BARBARA;
PLANCHER, JEAN-MARC y
O'HARA, FIONN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

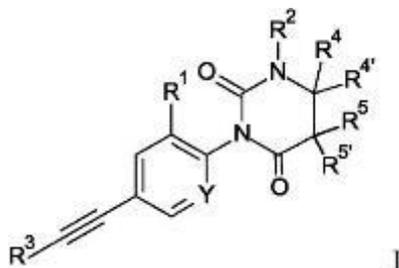
ES 2 701 167 T3

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 los compuestos de fórmula I



en la que

- 10 Y es N o C-R^{1'};
- R^{1'} es hidrógeno o F;
- 15 R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;
- R² es hidrógeno o alquilo inferior;
- 20 o R² forma conjuntamente con R⁴ un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene -CH₂-CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-NR-C(O)-;
- R es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;
- 25 R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;
- R^{4'} es hidrógeno, alquilo inferior o alcoialquilo inferior;
- 30 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi inferior, o es cicloalquilo, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior u =O, o es pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior u =O, o es 1-alquilo inferior-piridinilo, o es pirazinilo, o es piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior u =O, o es 1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo o es 6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo;
- 35 o R⁴ forma conjuntamente con R^{4'} un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene -(CH₂)₅-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂- o CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂;
- 40 R⁵ y R^{5'} son hidrógeno o alquilo inferior;
- o R⁴ forma conjuntamente con R⁵ un anillo saturado de 5 miembros que contiene -CH₂-CH₂-CH₂-;

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.

45 El documento WO 2011/128279 divulga derivados de aril-etinilo relacionados estrechamente de forma estructural útiles como PAM de mGluR, que difieren de los compuestos reivindicados en que se caracterizan por un resto de tetrahidro-piridin-2-ona en lugar del resto de hexahidropirimidin-2,4-diona de las entidades reivindicadas actualmente.

50 El documento US 2011/124663 divulga fenil-picolinamidas útiles como PAM de mGluR4, que difieren de los compuestos reivindicados en que se caracterizan por un resto central de pipiridin-1-il-2,6-diona en lugar del presente resto de hexahidropirimidin-2,4-diona y por un amido en vez de un resto de unión con puente de etileno.

55 El documento WO2011/029104 divulga fenil-picolinamidas útiles como PAM de mGluR4, que difieren de los compuestos reivindicados en que se caracterizan por un amido en vez de un resto de unión con puente de etileno, así como que se caracterizan por un resto de 2,5-dioximidazolidin-1-ilo en lugar del resto de hexahidropirimidin-2,4-

diona de las entidades reivindicadas actualmente.

Sorprendentemente, se ha descubierto 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 los seres humanos, se codifica por el gen *GRM4*.

Conjuntamente con GRM6, GRM7 y GRM8, pertenece al grupo III de la familia de receptores metabotrópicos de glutamato, y se acopla negativamente a adenilato ciclasa por medio de activación de la proteína Gai/o. Se expresa fundamentalmente en las terminaciones presinápticas, funcionando como un autorreceptor o heterorreceptor, y su activación da lugar a disminuciones en la liberación de transmisores desde las terminaciones presinápticas. Actualmente mGluR4 está recibiendo mucha atención basándose fundamentalmente en su distribución única y en las pruebas recientes de que la activación de este receptor desempeña un papel modulador clave en muchas vías del SNC y distintas del SNC (*Celanire S, Campo B, Expert Opinion in Drug Discovery, 2012*).

La similitud en los dominios de unión a ligando de los mGluR del grupo III plantea un desafío para identificar agonistas ortostéricos selectivos de este receptor, aunque se ha hecho algún progreso en esta área. Sin embargo, la selección como diana de los moduladores alostéricos positivos (PAM) en lugar de los agonistas ortostéricos proporciona una oportunidad más amplia para identificar moléculas que sean exclusivamente selectivas entre los mGluR.

Los PAM de mGluR4 están surgiendo como agentes terapéuticos prometedores para el tratamiento de síntomas motores (y no motores), así como un agente modificador de enfermedades en la enfermedad de Parkinson a través de un enfoque no dopaminérgico.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que da como resultado la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). Una consecuencia de la reducción de dopamina en esta enfermedad es una serie de movimientos anormales, incluyendo bradicinesia, acinesia, temblores, trastornos de la marcha y problemas con el equilibrio. Estas alteraciones motoras forman el rasgo característico de la EP, aunque existen muchos otros síntomas no motores que se asocian con la enfermedad. Al comienzo del desarrollo de la enfermedad, los síntomas de la EP se tratan eficazmente mediante reemplazo o aumento de dopamina, con el uso de agonistas del receptor 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. Adicionalmente, su uso se limita por el surgimiento efectos adversos, incluyendo discinesias inducidas por agonistas de dopamina. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de obtener nuevos enfoques para el tratamiento de la EP que mejoren la eficacia del control de los síntomas motores.

Se ha propuesto la activación del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4) como un enfoque terapéutico potencial para la enfermedad de Parkinson. Un miembro de los mGluR del grupo III, mGluR4, es predominantemente un receptor de glutamato presináptico que se expresa en varias localizaciones clave en los circuitos de los núcleos basales que controlan el movimiento. La activación de mGluR4 con agonistas que prefieren el grupo III disminuye las capacidades posinápticas inhibitoras y excitadoras, disminuyendo, supuestamente, la liberación de GABA y glutamato, respectivamente.

La búsqueda de fármacos novedosos que alivien los síntomas motores del parkinsonismo al tiempo que atenúen la degeneración continua de las neuronas nigroestriatales es de particular interés. El agonista ortostérico de mGluR4, L-AP4, ha demostrado que tiene efectos neuroprotectores en un modelo de EP de 6-OHDA en roedores 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 pruebas preclínicas convincentes que sugieren que los activadores de mGluR4 constituyen un enfoque válido no solo para los tratamientos sintomáticos de la EP, sino también potencialmente como modificadores de la enfermedad para esta indicación.

Los efectos neuroprotectores de los moduladores de mGluR4 selectivos también se describieron 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*.

Los trastornos de ansiedad están entre los trastornos psiquiátricos más prevalentes en el mundo y son comórbidos con la enfermedad de Parkinson (*Prediger R, et al. Neuropsychopharmacology 2012;62:115-24*). La neurotransmisión glutamatérgica en exceso 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 del estado de ánimo y contrarrestando la excitabilidad cerebral en exceso, los activadores de mGluR4 pueden representar una nueva generación de tratamientos ansiolíticos (*Eur. J. Pharmacol., 498(1-3), 153-6, 2004*).

Addex ha informado en 2010 de que ADX88178 estaba activo en dos modelos preclínicos de ansiedad en roedores: la prueba de enterramiento de canicas en ratones y el LCE en ratones y ratas. ADX88178 también presentó un perfil similar al ansiolítico en la prueba de LCE en ratas después de la dosificación oral.

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

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

10 Además, se demostró que mGluR4 se expresaba en una línea de células 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 también pueden tener un papel potencial para el tratamiento de cánceres.

15 Se pueden esperar otros efectos propuestos de los PAM de mGluR4 para el tratamiento del vómito, trastorno obsesivo compulsivo, anorexia 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.

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

25 La presente invención se refiere a los 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 de fórmula I 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 las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

30 Otro objetivo de la presente invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, anorexia, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un mamífero que lo necesite.

35 Además, la invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos, o análogos que contienen isótopos de hidrógeno, flúor, carbono, oxígeno o nitrógeno.

40 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.

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" indica 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 - 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi inferior" indica un grupo alquilo inferior como se define anteriormente, que se enlaza con un átomo de O.

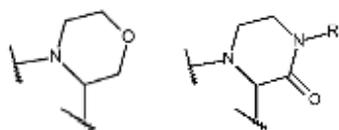
50 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxialquilo inferior" indica un grupo alcoxi inferior como se define anteriormente, que se enlaza con un grupo alquilo inferior.

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

55 El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

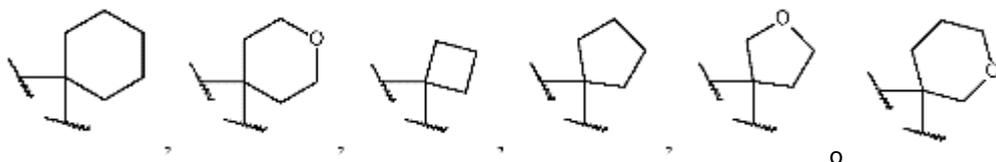
60 El término "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alquilo inferior como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, por ejemplo, los siguientes grupos: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂Cl, CH₂CF₂CF₃, CH₂CF₂CHF₂, CF₂CHF₂CF₃, C(CH₃)₂CF₃, CH(CH₃)CF₃ o CH(CH₂F)CH₂F. El grupo "alquilo inferior sustituido con halógeno" preferente es CF₃.

El término "o R² forma, conjuntamente con R⁴, un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene -CH₂-CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-NR-C(O)-" significa

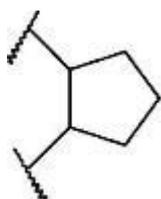


o y R es como se describe anteriormente.

5 El término "o R⁴ forma conjuntamente con R⁴ un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene -(CH₂)₅-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂- o CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂" significa

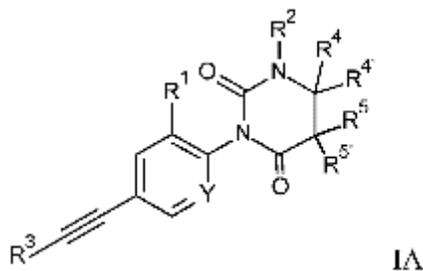


10 El término "o R⁴ forma conjuntamente con R⁵ un anillo saturado de 5 miembros que contiene -CH₂-CH₂-CH₂-" significa



15 El término "sales de adición de ácido 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-toluenosulfónico y similares.

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



en la que

- 25 Y es N o C-R¹;
- R¹ es hidrógeno o F;
- 30 R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;
- R² es hidrógeno o alquilo inferior;
- R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;
- 35 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o alcoialquilo inferior;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi inferior, o es

cicloalquilo, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior u =O, o es pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior u =O, o es 1-alquilo inferior-piridinilo, o es pirazinilo, o es piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior u =O, o es 1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo o es 6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo;

5 R⁵ y R^{5'} son hidrógeno o alquilo inferior;
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

- 10 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 15 (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5,6,6-tetrametil-hexahidropirimidin-2,4-diona
3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 20 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 25 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 30 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6R)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 35 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-1-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]hexahidropirimidin-2,4-diona
- 40 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-isopropil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 45 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 50 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(metoximetil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-6-ciclohexil-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 55 (6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 60 (6RS)-6-(3-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-6-(2-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-6-(4-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 65 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

- (6RS)-6-*terc*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-6-*terc*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 5 (6RS)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona
- 10 (6RS)-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-etil-1-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 15 (6S)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-6-(6-cloro-3-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 20 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-metil-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 25 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-5-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirazin-2-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 30 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(5-fluoro-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 35 (6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 40 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 45 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-etil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 50 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-isopropil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-isopropoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 55 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-metil-6-fenil-6-(trifluorometil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 60 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxi-4-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-piridin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 65 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-2-oxo-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metilpirimidin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

5 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

10 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-pirimidin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

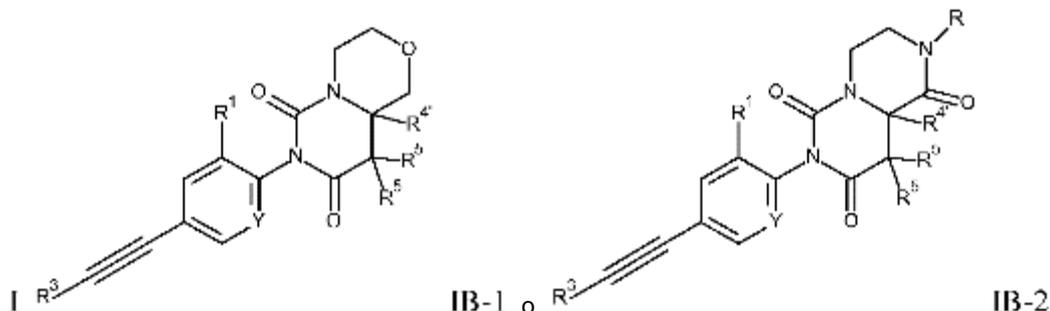
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

15 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona o

20 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona.

Otro objetivo de la presente invención son compuestos de fórmulas IB-1 e IB-2



25 en las que

Y es N o C-R¹;

30 R¹ es hidrógeno o F;

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

35 R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o alcoialquilo inferior;

40 R⁵ y R^{5'} son hidrógeno o alquilo inferior;

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

45 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9,9a-tetrahidro-1H-pirrido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-diona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

50 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,9a-dimetil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-isopropil-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

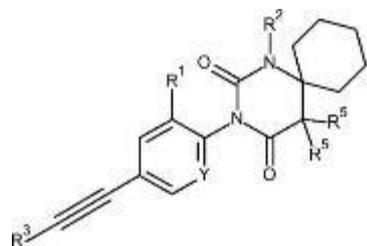
(9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

55 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona o

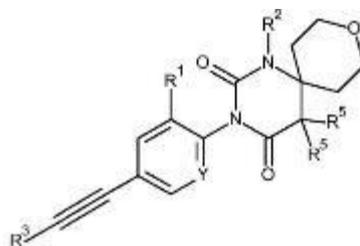
(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona.

Otro objetivo de la presente invención son compuestos de fórmulas IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 e IC-6

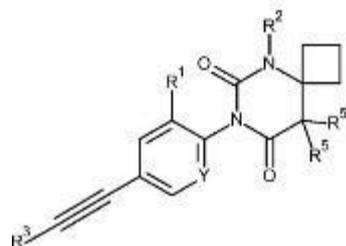
5



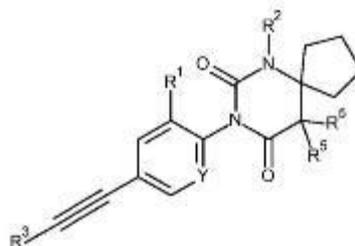
IC-1,



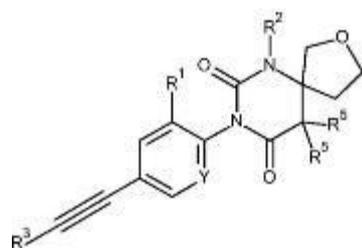
IC-2



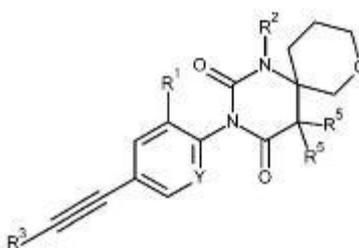
IC-3,



IC-4



IC-5,



IC-6

en las que

- 10 Y es N o C-R¹;
- R¹ es hidrógeno o F;
- 15 R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;
- R² es hidrógeno o alquilo inferior;
- R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;
- 20 R⁵ y R⁶ son hidrógeno o alquilo inferior;

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

25

3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

30

7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonano-6,8-diona

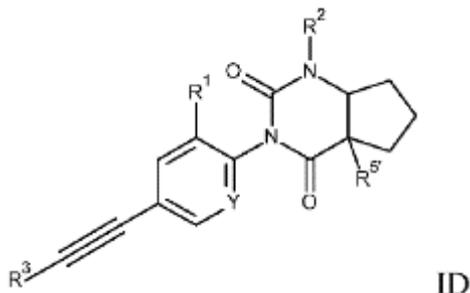
8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

35

(5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona o

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona.

Otro objetivo de la presente invención son compuestos de fórmulas ID



5 en las que

Y es N o C-R¹;

R¹ es hidrógeno o F;

10

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

15

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

20

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

(4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-4aH-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona o

25

(4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7a-dimetil-4a,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona.

La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 y 2. 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 el significado dado anteriormente en el presente documento.

30

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

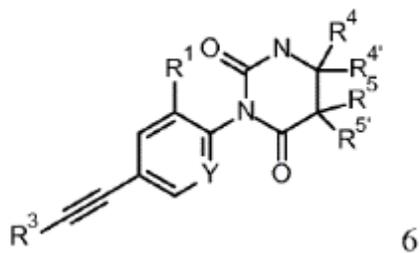
35

40

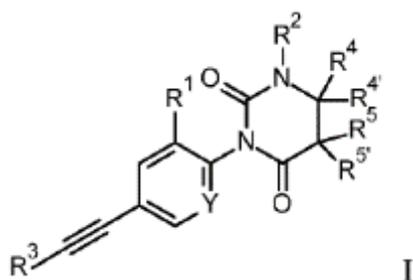
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la variante de procedimiento descrita a continuación, procedimiento que comprende

45

a) alquilar un compuesto de fórmula



con R²-I en presencia de NaH o Cs₂CO₃ en DMF para dar un compuesto de fórmula



5

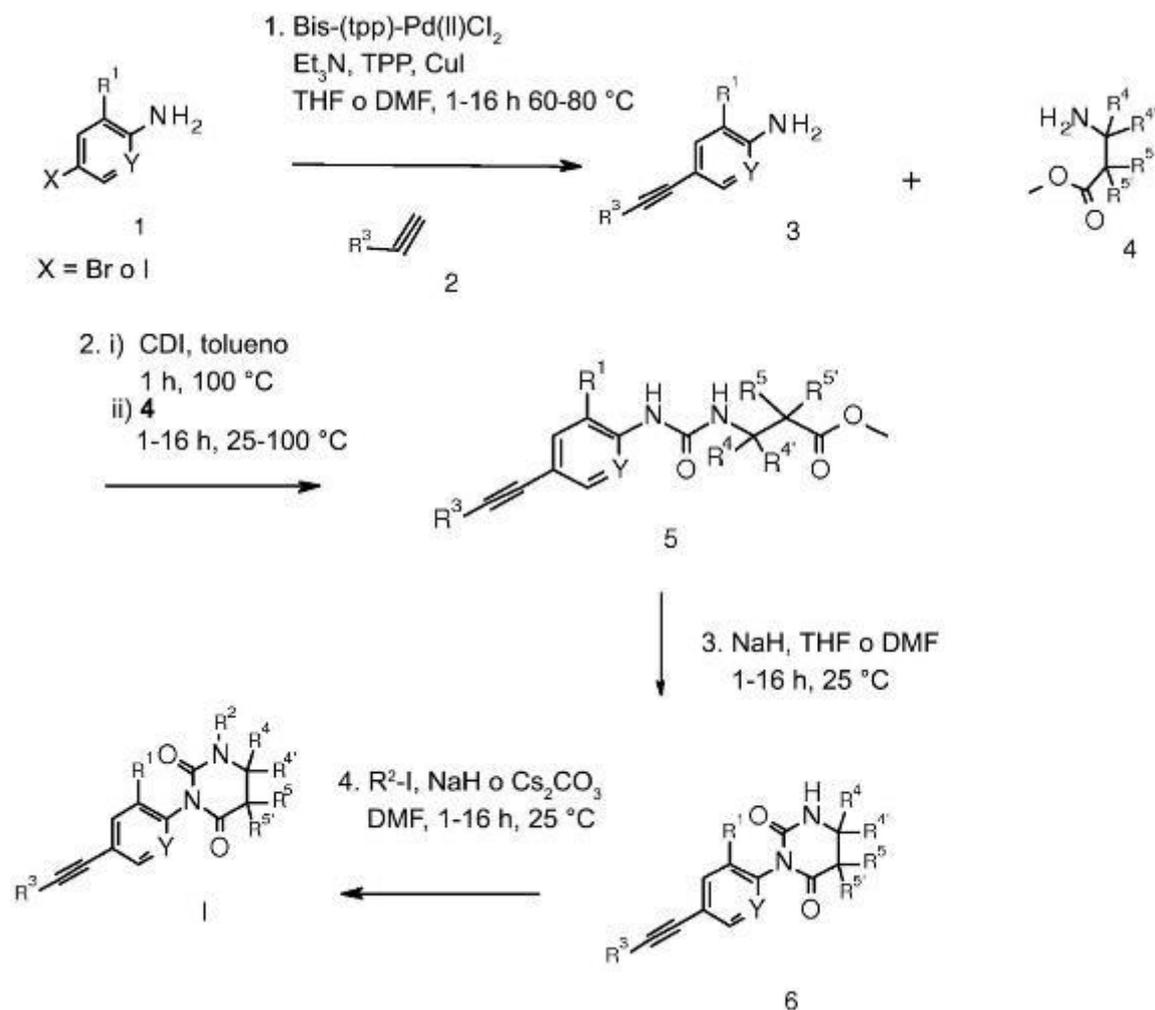
en la que los sustituyentes se describen anteriormente, o

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10

La preparación de los compuestos de fórmula I se describe además en más detalle en el esquema 1 y 2 y en los ejemplos 1-86.

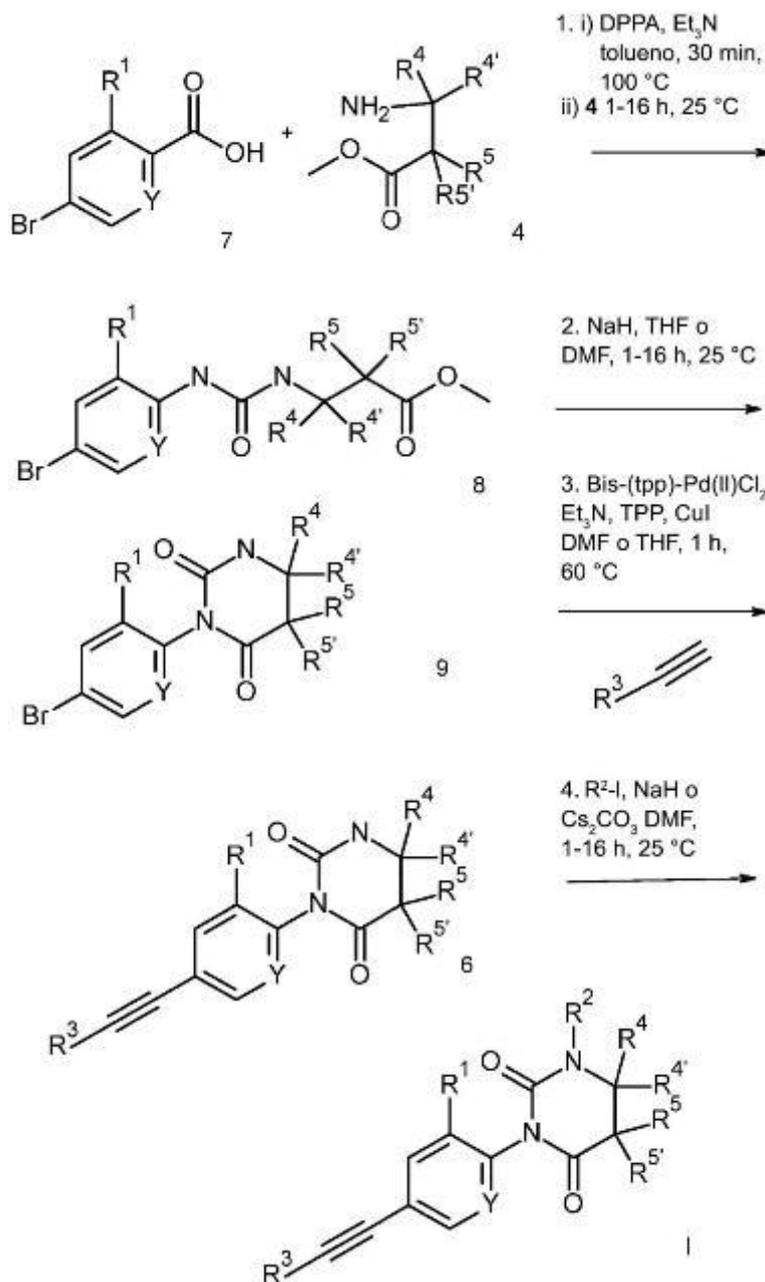
Esquema 1



- 5 Se puede obtener un compuesto de pirimidin-2,4-diona sustituida con etinil-fenilo, etinil-piridilo de fórmula general I, por ejemplo, mediante acoplamiento de Sonogashira de una anilina o aminopiridina 1 sustituida apropiadamente con un arilacetileno 2 sustituido apropiadamente para proporcionar los compuestos de etinilo deseados de fórmula 3. La reacción de los compuestos de etinilo de fórmula 3 con un aminoéster sustituido apropiadamente de fórmula 4 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, forma los análogos de urea deseados de fórmula 5. El cierre de anillo de 5 con una base fuerte, tal como NaH o KOtBu, en un disolvente como THF o DMF forma los compuestos de pirimidin-2,4-diona deseados de fórmula 6. La introducción del sustituyente R² por medio de alquilación forma el compuesto de pirimidin-2,4-diona sustituida con etinil-fenilo, etinil-piridilo deseado de fórmula general I (esquema 1).

15 En términos generales, en determinados casos, también se puede modificar la secuencia de etapas usadas para sintetizar los compuestos de fórmula I.

Esquema 2



- 5 También se puede obtener un compuesto de pirimidin-2,4-diona sustituida con etinil-fenilo, etinil-piridilo de fórmula general I, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido 7 sustituido apropiadamente con DPPA para formar el correspondiente isocianato que, a continuación, se hace reaccionar con un aminoéster sustituido apropiadamente de fórmula 4 en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como tolueno, para proporcionar el análogo de urea deseado de fórmula 8. El cierre de anillo de 8 con una base fuerte, tal como NaH o KOtBu, en un disolvente como THF o DMF forma los compuestos de pirimidin-2,4-diona deseados de fórmula 9. El acoplamiento de Sonogashira de los compuestos 9 con un arilacetileno 2 sustituido apropiadamente proporciona los compuestos de etinilo deseados de fórmula 6. La introducción del sustituyente R² por medio de alquilación forma el compuesto de pirimidin-2,4-diona sustituida con etinil-fenilo, etinil-piridilo deseado de fórmula general I (esquema 2).

- 15 En términos generales, en determinados casos, también se puede modificar la secuencia de etapas usadas para sintetizar los compuestos de fórmula I.

Ensayo biológico y datos:

- 20 **Determinación de los valores de CE₅₀ usando un ensayo de movilización de Ca²⁺ *in vitro* en mGlu4 humano**

recombinante expresado en células HEK293:

Se generó una línea de células HEK-293 monoclonales transfectada de forma estable con un ADNc que codificaba el receptor mGlu4 humano; para trabajar con los moduladores alostéricos positivos (PAM) de mGlu4, se seleccionó una línea de células con bajos niveles de expresión del receptor y baja actividad constitutiva del receptor para permitir la diferenciación de la actividad agonista frente a la de PAM. Se cultivaron las células de acuerdo con protocolos estándar (Freshney, 2000) en medio Eagle modificado de Dulbecco con alto contenido en glucosa complementado con glutamina 1 mM, suero bovino de ternera inactivado por calor al 10 % (vol/vol), penicilina/estreptomycin, 50 µg/ml de higromicina y 15 µg/ml de blasticidina (todos los reactivos del cultivo de células y antibióticos de Invitrogen, Basilea, Suiza).

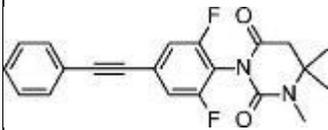
Aproximadamente 24 h antes de un experimento, se sembraron 5x10⁴ células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina. Las células se cargaron con Fluo-4AM 2,5 µM en tampón de carga (1xHBSS, HEPES 20 mM) durante 1 h a 37 °C y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia) y 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 de fluorescencia en línea. Tras esta etapa de preincubación, se añadió el agonista ácido (2S)-2-amino-4-fosfonobutanoico (L-AP4) a las células a una concentración correspondiente a la CE₂₀ con registro de fluorescencia en línea; para explicar las variaciones diarias en la reactividad de las células, se determinó inmediatamente la CE₂₀ de L-AP4 antes de cada experimento registrando una curva dosis-respuesta completa de L-AP4.

Se midieron las respuestas como el incremento del pico de fluorescencia menos el valor de referencia (es decir, la fluorescencia sin adición de L-AP4), normalizado con respecto al efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones de saturación de L-AP4. Los gráficos se representaron con el % estimulador máximo usando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa de forma iterativa los datos usando el algoritmo de Levenburg Marquardt. La ecuación de análisis de competencia por un sitio individual usada fue $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^D))$, donde y es el % del efecto estimulador máximo, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la CE₅₀, 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 calcularon la CE₅₀ (concentración de fármaco a la que se logró un 50 % de la activación máxima del receptor), el coeficiente de Hill, así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones de saturación de L-AP4 (véase la fig. 1).

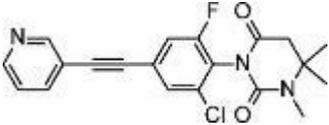
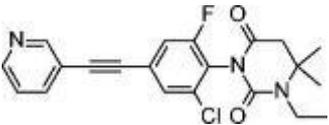
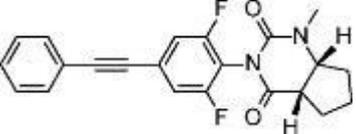
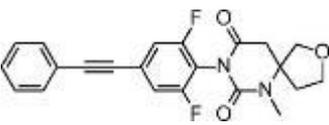
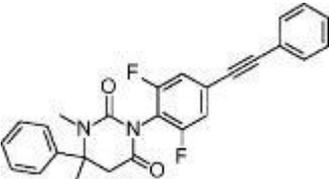
Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de prueba de PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE₂₀ de L-AP4) eran indicativas de una actividad agonista, demostrando la ausencia de dichas señales la falta de actividades agonistas. Una disminución de la señal observada después de la adición de la concentración CE₂₀ de L-AP4 era indicativa de una actividad inhibitora del compuesto de prueba.

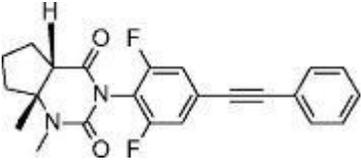
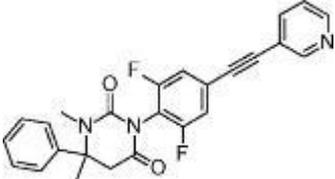
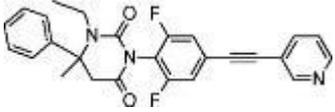
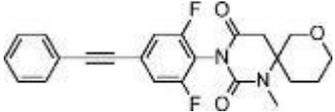
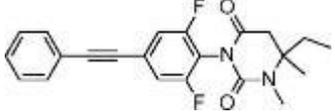
Fig. 1: Ilustración del esbozo experimental para el ensayo de cribado por movilización de Ca²⁺ en PAM de mGlu4 y determinación de los valores de CE₅₀ y % de Emáx.

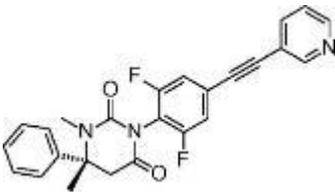
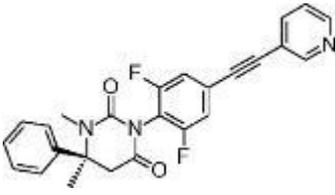
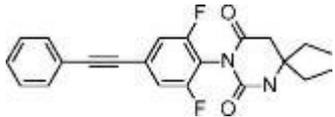
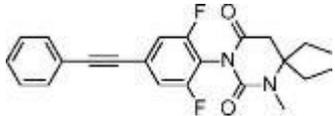
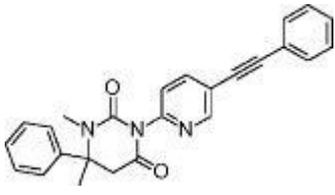
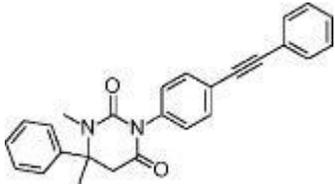
Lista de ejemplos y datos:

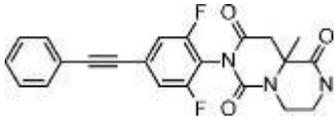
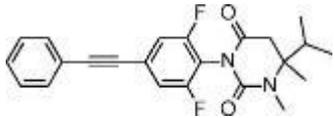
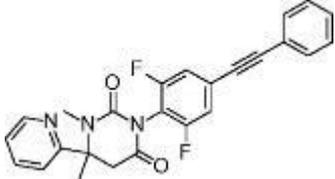
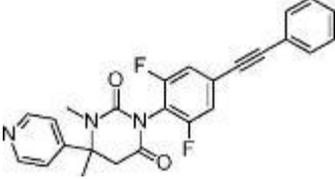
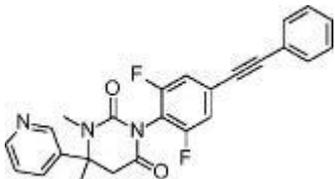
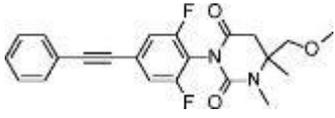
	Estructura	Denominación	CE50 (nM) de PAM de mGlu4	Ef. (%)
1		3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	92	191

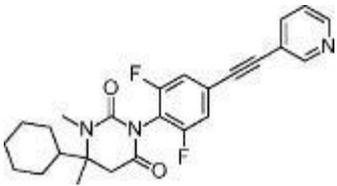
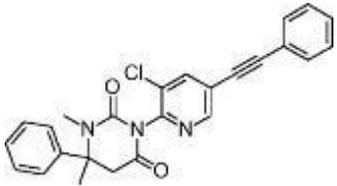
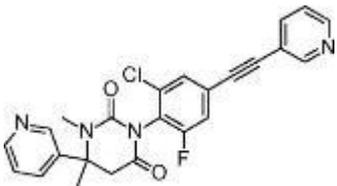
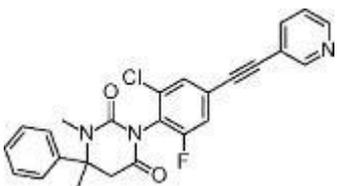
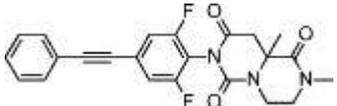
2		3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	341	107
3		3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona	245	105
4		3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona	388	103
5		7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonano-diona	304	93
6		8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona	72	142
7		(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5,6,6-tetrametil-hexahidropirimidin-2,4-diona	157	148
8		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9,9a-tetraidro-1H-pirimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-diona	144	107

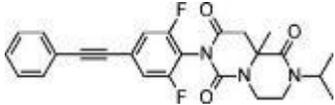
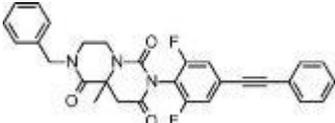
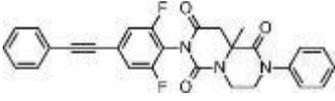
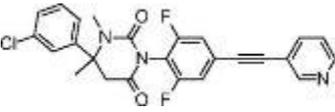
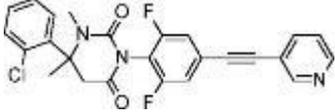
9		3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	429	110
10		3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1-etil-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	256	169
11		(4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-5,6,7,7a-tetraidro-4aH-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona	163	131
12		(5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona	260	115
13		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	28	119

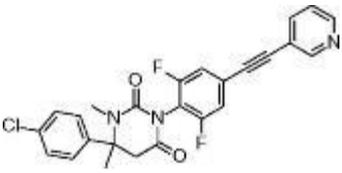
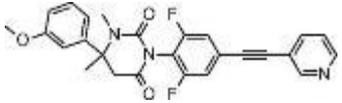
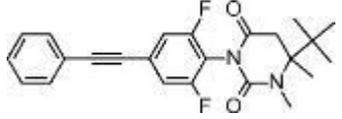
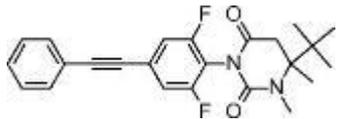
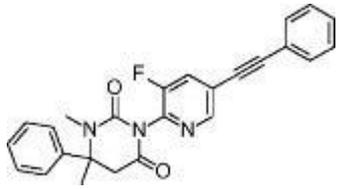
14		(4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletynil)fenil]-1,7a-dimetil-4a,5,6,7-tetrahydrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona	125	119
15		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	100	134
16		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-etil-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	105	136
17		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletynil)fenil]-1-metil-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona	183	129
18		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletynil)fenil]-6-etil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	49	241

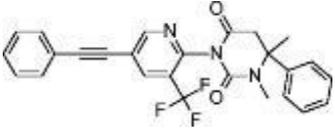
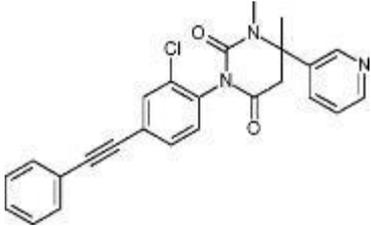
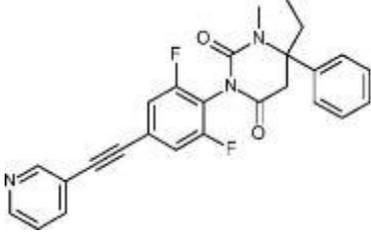
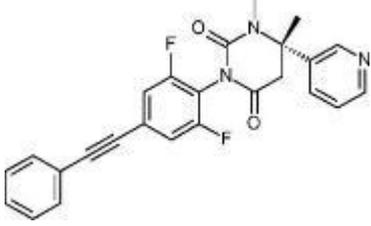
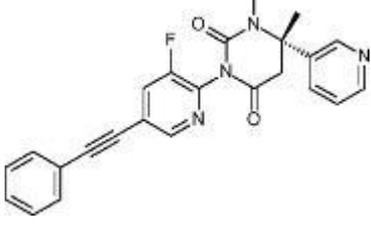
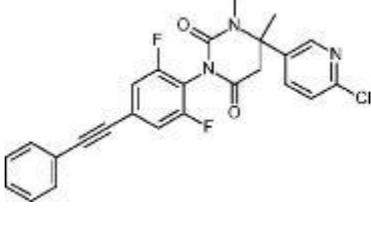
19		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	50	178
20		(6R)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	239	175
21		3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona	145	106
22		3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-1-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona	73	137
23		(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona	947	126
24		(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]hexahidropirimidin-2,4-diona	254	126

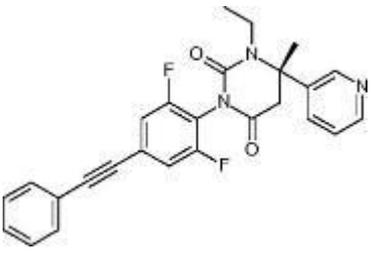
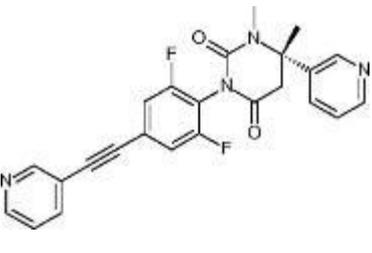
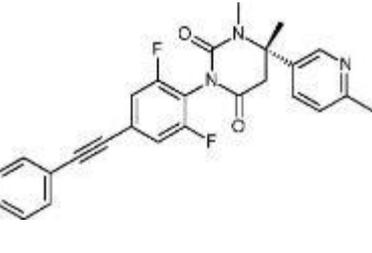
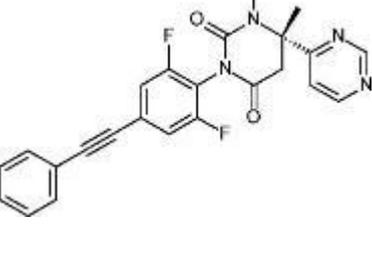
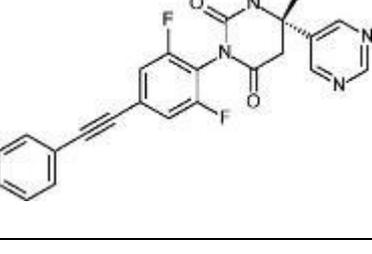
25		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	83	105
26		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-isopropil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	64	107
27		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	72	99
28		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	112	105
29		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	109	144
30		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(metoximetil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	123	103

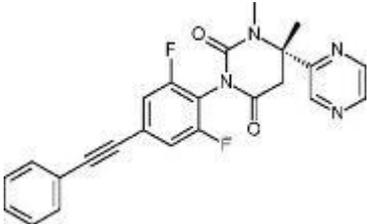
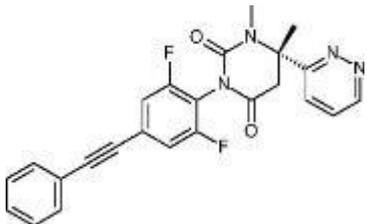
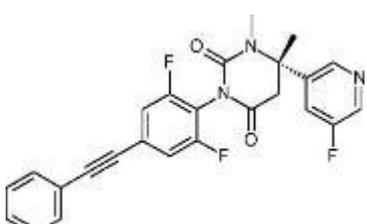
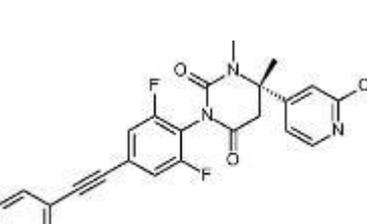
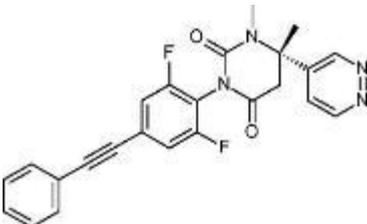
31		(6RS)-6-ciclohexil-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	245	117
32		(6RS)-3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	155	103
33		(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexa hidropirimidin - 2,4-diona	171	142
34		(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	135	150
35		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,9a-dimetil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	158	131

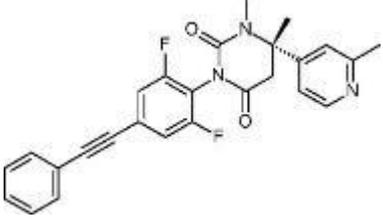
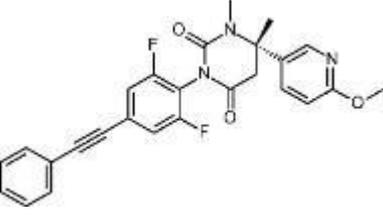
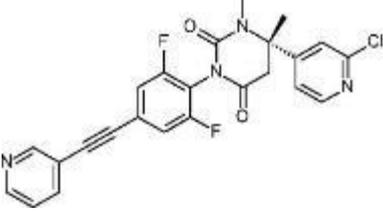
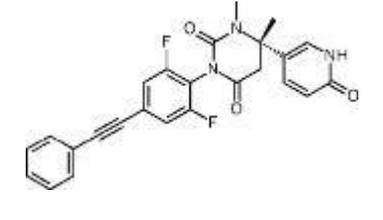
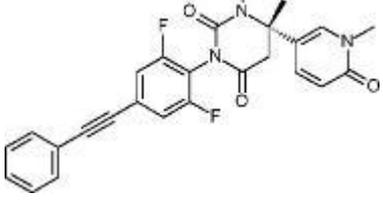
36		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-isopropil-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	169	128
37		(9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	131	97
38		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	31	105
39		(6RS)-6-(3-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	224	112
40		(6RS)-6-(2-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	394	109

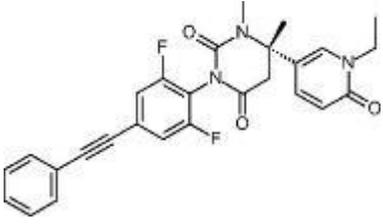
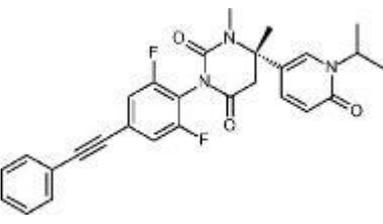
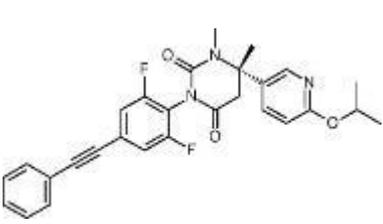
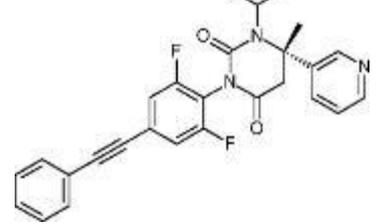
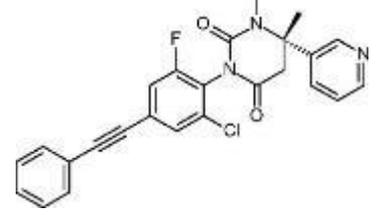
41		(6RS)-6-(4-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	229	115
42		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-6-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	165	116
43		(6RS)-6-ferc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona	75	92
44		(6RS)-6-ferc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	66	109
45		(6RS)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	72	107

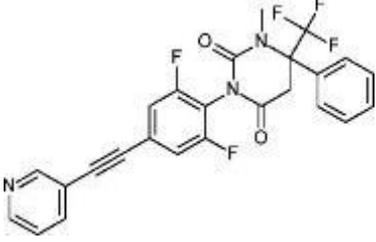
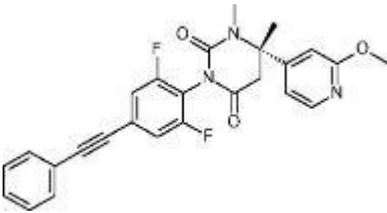
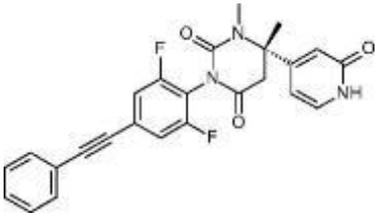
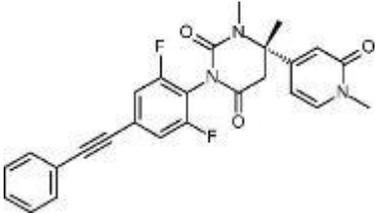
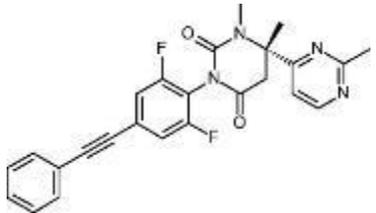
46		(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona	116	105
47		(6RS)-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	132	121
48		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-etil-1-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	88	108
49		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	37	98
50		(6S)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	104	164
51		(6RS)-6-(6-cloro-3-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	88	108

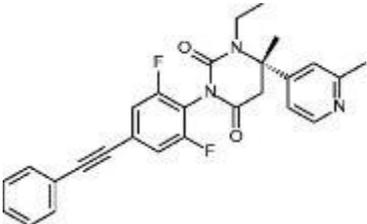
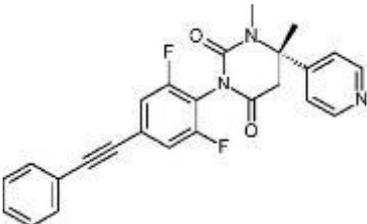
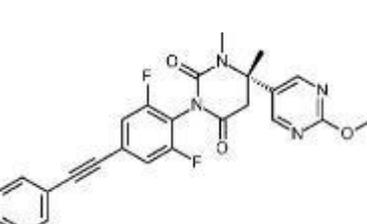
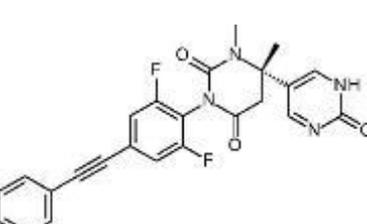
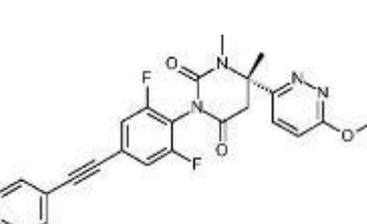
52		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-etil-6-metil-6-(3-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	48	99
53		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	80	110
54		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletnil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-metil-3-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	70	98
55		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletnil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	44	106
56		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletnil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-5-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	79	99

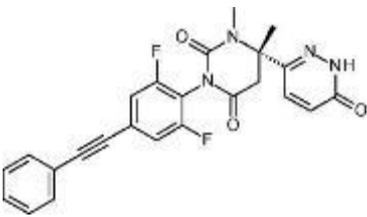
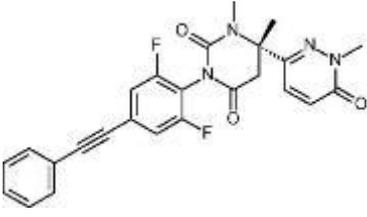
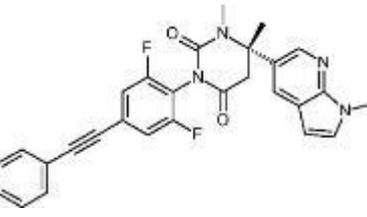
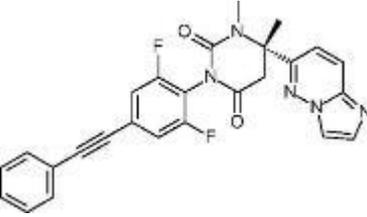
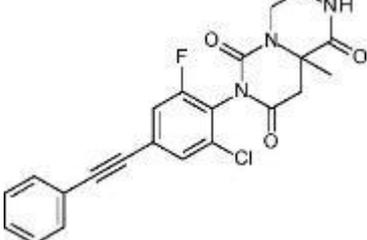
57		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-pirazin-2-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	117	102
58		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	49	99
59		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(5-fluoro-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	75	89
60		(6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	38	113
61		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	84	136

62		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metil-4- piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	56	102
63		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(6-metoksi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	42	109
64		(6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	124	119
65		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexa hidropirimidin-2,4-diona	36	123
66		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	43	114

67		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(1-etil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	56	106
68		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(1-isopropil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	44	113
69		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(6-isopropoksi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	97	95
70		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-isopropil-6-metil-6-(3-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	73	106
71		(6S)-3-[2-cloro-6-fluoro- 4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	148	105

72		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-metil-6-fenil-6-(trifluorometil)hexa hidro pirimidin-2,4-diona	82	91
73		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil]fenil]-6-(2-metoxi-4-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	47	120
74		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-piridin-4-il)hexa hidropirimidin-2,4-diona	42	116
75		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-2-oxo-4-piridil)hexa hidropirimidin-2,4-diona	55	108
76		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metilpirimidin-4-il)hexa hidropirimidin-2,4-diona	103	111

77		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-etil-6-metil-6-(2-metil-4-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	68	111
78		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexa hidropirimidin -2,4-diona	68	111
79		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	46	105
80		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-pirimidin-5-il)hexa hidropirimidin-2,4-diona	185	105
81		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	28	100

82		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	18	115
83		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	42	116
84		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	40	114
85		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-1,6-dimetilhexahidropirimidin-2,4-diona	57	88
86		(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	108	100

- 5 Los compuestos de fórmula (I) y 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. Sin embargo, también se puede efectuar la administración 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 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se

5 pueden 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, por ejemplo, son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, normalmente no se requiere ningún vehículo en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Se pueden usar coadyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de los compuestos de fórmula (I), pero, como norma, no son necesarios. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

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

15 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, como lo es un procedimiento para la producción de dichos medicamentos, que comprende proporcionar 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 conjuntamente con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

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

25 La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, la dosificación eficaz para su 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. La dosificación diaria para un ser humano adulto que pese 70 kg se encuentra, en consecuencia, entre 0,7-1400 mg por día, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

35 **Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención:**

Se fabrican comprimidos de la siguiente composición de manera habitual:

ES 2 701 167 T3

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

- 5 1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Hacer pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
- 10 4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

- 15 1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
- 20 2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

En primer lugar, se mezclan un compuesto de fórmula I, lactosa y almidón de maíz en una mezcladora y, a continuación, en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora; se añade el talco a la misma y se mezcla minuciosamente. Se rellena la mezcla por la máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

Se fabrican soluciones inyectables de la siguiente composición:

ingrediente	mg/solución inyectable
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
soluciones de agua para inyectables	hasta 1,0 ml

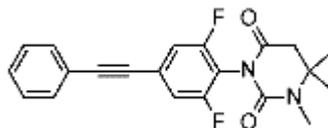
Procedimiento de fabricación

Se disuelve un compuesto de fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH a 5,0 mediante ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml mediante adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se rellena en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

Sección experimental:

Ejemplo 1

40

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**5 Etapa 1: 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina**

Se disolvió dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (826 mg, 1,18 mmol, 0,02 eq) en 100 ml de THF. Se añadieron 2,6-difluoro-4-yodoanilina (15 g, 58,8 mmol) y fenilacetileno (7,2 g, 7,8 ml, 70,6 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (29,8 g, 41 ml, 0,29 mol, 5 eq), trifenilfosfina (617 mg, 2,35 mmol, 0,04 eq) y yoduro de cobre (I) (112 mg, 0,58 mmol, 0,01 eq) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 60 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas tres veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 40:60. Se obtuvo la 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina deseada (12,6 g, rendimiento de un 93 %) como un sólido amarillo, EM: m/e = 230,1 (M+H⁺).

Etapa 2: 3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-metil-butanoato de metilo

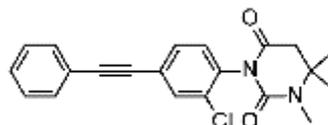
Se disolvió 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) (150 mg, 0,65 mmol) en tolueno (3,0 ml) y se añadió CDI (117 mg, 0,72 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 110 °C. A la mezcla se le añadió 3-amino-3-metilbutanoato de metilo (86 mg, 0,65 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 1 hora a 110 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 60:40. Se obtuvo el 3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-metil-butanoato de metilo deseado (248 mg, rendimiento de un 98 %) como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 387,3 (M+H⁺).

Etapa 3: 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se disolvió (248 mg, 0,64 mmol) 3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-metil-butanoato de metilo (ejemplo 1, etapa 2) en THF (3 ml) y se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite de vaselina) (31 mg, 0,77 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtuvo la 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (90 mg, rendimiento de un 40 %) como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 355,2 (M+H⁺).

Etapa 4: 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se disolvió (45 mg, 0,127 mmol) 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 1, etapa 3) en DMF (1 ml) y se añadieron carbonato de cesio (83 mg, 0,25 mmol, 2 eq) y yodometano (27 mg, 12 µl, 0,19 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción con Isolute®. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 60:40. Se obtuvo la 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (28 mg, rendimiento de un 60 %) como un sólido blanco, EM: m/e = 369,2 (M+H⁺).

Ejemplo 2**50 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapa 1: 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina**

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

Etapa 2: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

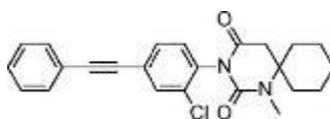
5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 353,1/355,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 2, etapa 1) y 3-amino-3-metilbutanoato de metilo.

Etapa 3: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 367,2/369,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, usando K_2CO_3 en vez de Cs_2CO_3 , partiendo de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 2, etapa 2) y yodometano.

Ejemplo 3

15

3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona20 Etapa 1: 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclohexil]acetato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 425,3/427,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 2, etapa 1) y clorhidrato de 2-(1-aminociclohexil)acetato de metilo.

25

Etapa 2: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

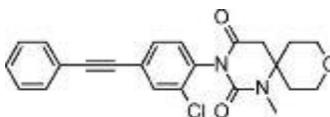
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro, EM: $m/e = 393,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, usando $KOtBu$ en vez de NaH , partiendo de 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclohexil]acetato de metilo (ejemplo 3, etapa 1).

30

Etapa 3: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón, EM: $m/e = 407,3/409,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, usando K_2CO_3 en vez de Cs_2CO_3 , partiendo de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona (ejemplo 3, etapa 2) y yodometano.

35

Ejemplo 440 **3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona**45 Etapa 1: 2-[4-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidropiran-4-il]acetato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 427,3/429,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 2, etapa 1) y clorhidrato de 2-(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)acetato de etilo.

45

50 Etapa 2: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 395,2/397,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, usando $KOtBu$ en vez de NaH , partiendo de 2-[4-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidropiran-4-il]acetato de metilo (ejemplo 4, etapa 1).

55

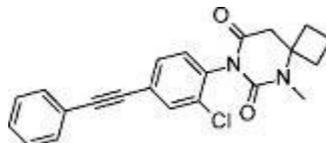
Etapa 3: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 409,2/411,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, usando NaH en vez de Cs_2CO_3 , partiendo de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona (ejemplo 4, etapa 2) y yodometano.

60

Ejemplo 5**7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonano-6,8-diona**

5

Etapa 1: 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclobutil]acetato de metilo

10 Se disolvió 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 2, etapa 1) (300 mg, 1,32 mmol) en tolueno (5,0 ml) y se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (156 mg, 0,53 mmol, 0,4 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 110 °C. A la mezcla se le añadieron Et₃N (667 mg, 0,91 ml, 6,59 mmol, 5 eq) y 2-(1-aminociclobutil)acetato de metilo (171 mg, 0,94 mmol, 1,2 eq) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se cargó la mezcla de reacción directamente sobre una columna de gel de sílice. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtuvo el 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclobutil]acetato de metilo deseado (385 mg, rendimiento de un 74 %) como un sólido amarillo, EM: m/e = 397,3/399,3 (M+H⁺).

15

Etapa 2: 7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,7-diazaespiro[3.5]nonano-6,8-diona

20 El tratamiento de 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclobutil]-acetato de metilo (ejemplo 5, etapa 1) usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, usando K^tBu en vez de NaH, formó el correspondiente ácido que se transformó mediante tratamiento con SOCl₂ en el correspondiente cloruro de ácido que se cicla para formar el compuesto del título, que se obtuvo como un sólido amarillo, EM: m/e = 365,2/367,3 (M+H⁺).

25

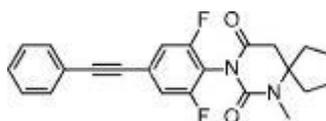
Etapa 3: 7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonano-6,8-diona

30 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 379,2/381,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, usando NaH en vez de Cs₂CO₃, partiendo de 7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,7-diazaespiro[3.5]nonano-6,8-diona (ejemplo 5, etapa 2) y yodometano.

35

Ejemplo 6**8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona**

35

Etapa 1: 2-[1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)carbamoilamino]ciclopentil]acetato de metilo

40 Se disolvió ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (300 mg, 1,27 mmol) en tolueno (3,0 ml) y se añadieron Et₃N (141 mg, 0,194 ml, 1,39 mmol, 1,1 eq) y DPPA (348 mg, 0,27 ml, 1,27 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 100 °C. A la mezcla se le añadió 2-(1-aminociclopentil)acetato de metilo (199 mg, 1,27 mmol, 1 eq) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se cargó la mezcla de reacción directamente sobre una columna de gel de sílice. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 60:40. Se obtuvo el 2-[1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)carbamoilamino]ciclopentil]acetato de metilo deseado (275 mg, rendimiento de un 56 %) como un sólido blanco, EM: m/e = 391,1/393,1 (M+H⁺).

45

Etapa 2: 8-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

50 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 359,0/361,0 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de 2-[1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)carbamoilamino]ciclopentil]acetato de metilo (ejemplo 6, etapa 1).

55

Etapa 3: 8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: m/e = 381,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1, a partir de 8-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

(ejemplo 6, etapa 2) y fenilacetileno.

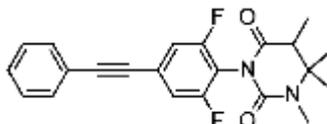
Etapa 4: 8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

- 5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 395,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de 8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona (ejemplo 6, etapa 3) y yodometano.

Ejemplo 7

10

(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5,6,6-tetrametil-hexahidropirimidin-2,4-diona



15 Etapa 1: (2RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-2,3-dimetil-butanoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 401,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y clorhidrato de (2RS)-3-amino-2,3-dimetil-butanoato de metilo.

20

Etapa 2: (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 369,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de (2RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-2,3-dimetil-butanoato de metilo (ejemplo 7, etapa 1).

25

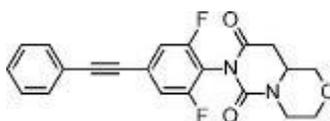
Etapa 3: (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5,6,6-tetrametil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 383,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 7, etapa 2) y yodometano.

30

Ejemplo 8

35 **(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9,9a-tetrahydro-1H-pirimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-diona**

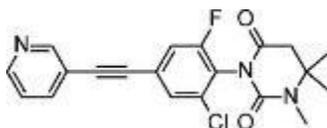


Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 383,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y clorhidrato de 2-[(3RS)-morfolin-3-il]acetato de metilo.

40

Ejemplo 9

45 **3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**



Etapa 1: 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina

50

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja, EM: $m/e = 247,1/249,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1, a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina y 3-etinilpiridina.

Etapa 2: 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

55

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 372,2/374,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etil]anilina (ejemplo 9, etapa 1) y 3-amino-3-metilbutanoato de metilo.

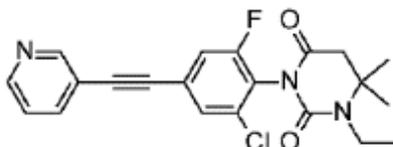
5 Etapa 3: 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 386,2/388,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 9, etapa 2) y yodometano.

10

Ejemplo 10

3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1-etil-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



15

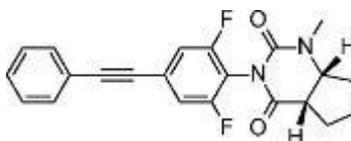
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite claro, EM: $m/e = 400,3/402,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 9, etapa 2) y yodoetano.

20

Ejemplo 11

(4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-4aH-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona

25



Etapa 1: (1RS,2SR)-2-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclopentanocarboxilato de etilo

30 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 413,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y clorhidrato de (1RS,2SR)-2-aminociclopentanocarboxilato de etilo.

Etapa 2: (4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona

35

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 367,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de (1RS,2SR)-2-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclopentanocarboxilato de etilo (ejemplo 11, etapa 1).

40 Etapa 3: (4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-4aH-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona

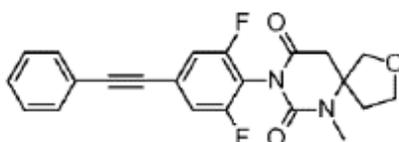
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 381,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,4a,5,6,7,7a-hexahidrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona (ejemplo 11, etapa 2) y yodometano.

45

Ejemplo 12

(5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-2-oxa-6,8-diazaspiro[4.5]decano-7,9-diona

50



Etapa 1: 2-[(3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidrofuran-3-il]acetato de metilo

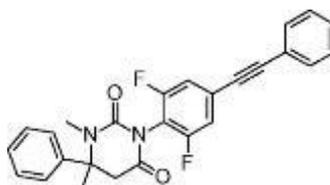
5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 415,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y 2-[(3RS)-3-aminotetrahidrofuran-3-il]acetato de metilo.

Etapa 2: (5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 383,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de 2-[(3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidrofuran-3-il]acetato de metilo (ejemplo 12, etapa 1).

Etapa 3: (5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

15 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 397,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona (ejemplo 12, etapa 2) y yodometano.

Ejemplo 13**(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona**

25 Etapa 1: (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo
 Se obtuvo el compuesto del título como una espuma marrón, EM: m/e = 463,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

Etapa 2: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

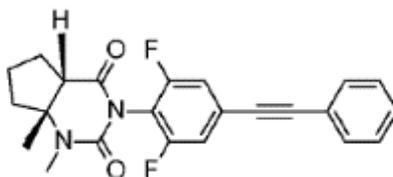
35 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 417,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo (ejemplo 13, etapa 1).

Etapa 3: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

40 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 431,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 13, etapa 2) y yodometano.

Ejemplo 14

45 **(4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7a-dimetil-4a,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona**



50 Etapa 1: (4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7a-metil-4a,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 381,3 (M+H⁺), usando una química

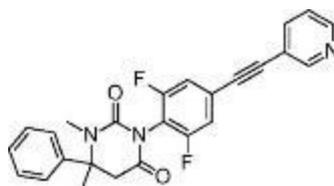
similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y clorhidrato del ácido (1RS,2SR)-2-amino-2-metilciclopentanocarboxílico.

Etapa 2: (4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7a-dimetil-4a,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 395,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-7a-metil-4a,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona (ejemplo 14, etapa 1) y yodometano.

Ejemplo 15

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina

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

Etapa 2: (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 464,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

Etapa 3: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

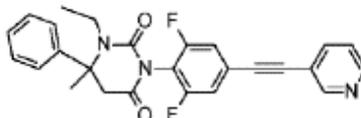
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: m/e = 418,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo (ejemplo 15, etapa 2).

Etapa 4: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: m/e = 432,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 15, etapa 3) y yodometano.

Ejemplo 16

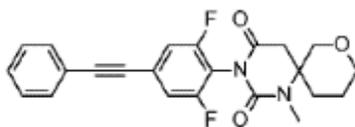
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: m/e = 446,4 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 15, etapa 3) y yodoetano.

Ejemplo 17

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona



Etapa 1: 2-[(3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidropiran-3-il]acetato de metilo

- 5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 429,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y 2-[(3RS)-3-aminotetrahidropiran-3-il]acetato de metilo.

Etapa 2: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

- 10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 397,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de 2-[(3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidropiran-3-il]acetato de metilo (ejemplo 17, etapa 1).

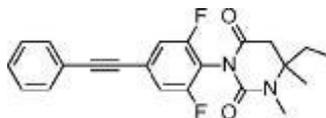
Etapa 3: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

- 15 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 411,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona (ejemplo 17, etapa 2) y yodometano.

20

Ejemplo 18

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



25

Etapa 1: (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-carbamoilamino]-3-metil-pentanoato de metilo

- 30 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 401,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-metil-pentanoato de metilo.

Etapa 2: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona

- 35 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 369,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-metil-pentanoato de metilo (ejemplo 18, etapa 1).

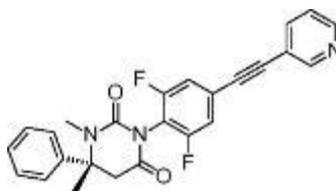
Etapa 3: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

- 40 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro, EM: $m/e = 383,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 18, etapa 2) y yodometano.

45

Ejemplo 19

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



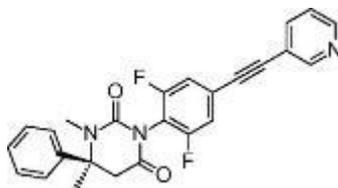
50

- Se preparó el compuesto del título, un sólido blanco, EM: $m/e = 432,2 (M+H^+)$, mediante separación de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 15) usando una columna

quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol 60:40 como disolvente), obteniendo el pico A.

Ejemplo 20

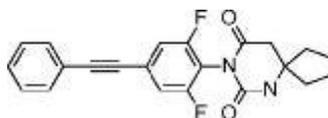
5 (6R)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



10 Se preparó el compuesto del título, un sólido blanco, EM: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), mediante separación de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 15) usando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol 60:40 como disolvente), obteniendo el pico B.

Ejemplo 21

15 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona



20 Etapa 1: 3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-carbamoilamino]-3-etil-pentanoato de metilo

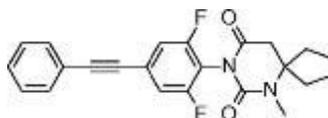
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 415,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y 3-amino-3-etilpentanoato de metilo.

25 Etapa 2: 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 383,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, partiendo de 3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-etil-pentanoato de metilo (ejemplo 21, etapa 1).

Ejemplo 22

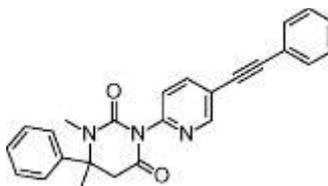
3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-1-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona



35 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 397,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 21) y yodometano.

Ejemplo 23

(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona



45 Etapa 1: 5-(2-feniletinil)piridin-2-amina

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 195,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la

descrita en el ejemplo 1, etapa 1, a partir de 5-yodopiridin-2-amina y fenilacetileno.

Etapa 2: (3RS)-3-fenil-3-[[5-(2-feniletinil)-2-piridil]carbamoilamino]butanoato de etilo

5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 428,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (ejemplo 23, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

Etapa 3: (6RS)-6-metil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona

10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 382,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, para formar el consiguiente ácido y usando $SOCl_2$ para formar el producto deseado a partir de (3RS)-3-fenil-3-[[5-(2-feniletinil)-2-piridil]carbamoilamino]butanoato de etilo (ejemplo 23, etapa 2).

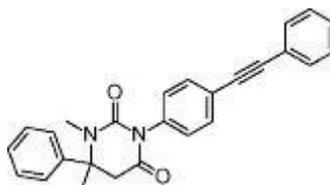
Etapa 4: (6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona

15 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 396,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-6-metil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 23, etapa 3) y yodometano.

Ejemplo 24

(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]hexahidropirimidin-2,4-diona

25



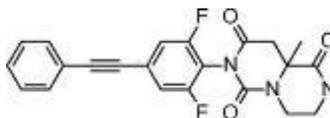
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 395,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 4-(feniletinil)anilina y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

30

Ejemplo 25

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

35



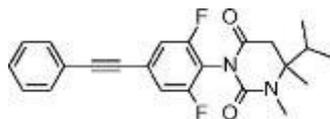
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 410,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y 2-[(2RS)-2-metil-3-oxo-piperazino-2-il]acetato de metilo.

40

Ejemplo 26

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-isopropil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

45

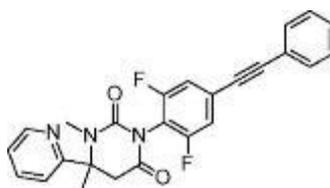


Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 397,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3,4-dimetil-pentanoato de etilo.

50

Ejemplo 27

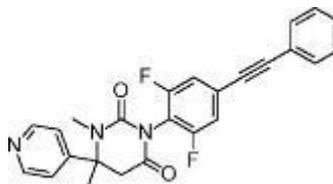
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 432,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(piridin-2-il)-metilo.

Ejemplo 28

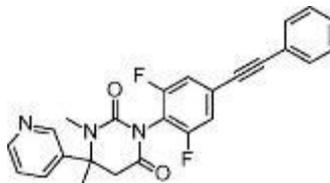
10 **(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**



15 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 432,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(piridin-4-il)-metilo.

Ejemplo 29

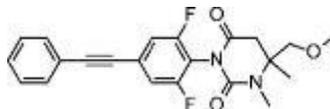
20 **(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**



25 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro, EM: $m/e = 432,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(piridin-3-il)-metilo.

Ejemplo 30

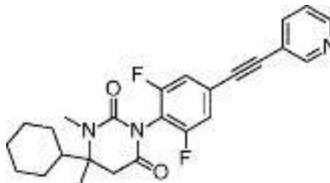
30 **(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(metoximetil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**



35 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 399,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-4-metoxi-3-metil-butanoato de metilo.

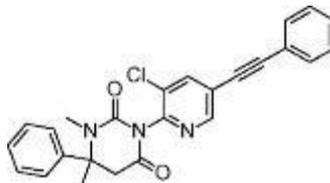
Ejemplo 31

40 **(6RS)-6-ciclohexil-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 438,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-ciclohexilbutanoato de etilo.

5

Ejemplo 32**(6RS)-3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona**

10

Etapa 1: (3RS)-3-[(5-bromo-3-cloro-2-piridil)carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 440,1/442,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 6, etapa 1, partiendo de ácido 5-bromo-3-cloropicolínico y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

15

Etapa 2: (6RS)-3-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 394,0/396,0$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, para formar el consiguiente ácido y usando SOCl_2 para formar el producto deseado a partir de (3RS)-3-[(5-bromo-3-cloro-2-piridil)carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo (ejemplo 32, etapa 1).

20

Etapa 3: (6RS)-3-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 408,1/410,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-3-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 32, etapa 2) y yodometano.

30

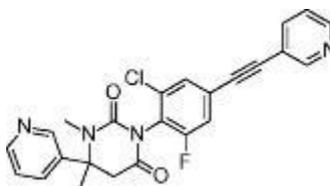
Etapa 4: (6RS)-3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 430,2/432,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1, a partir de (6RS)-3-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 32, etapa 3) y fenilacetileno.

35

Ejemplo 33**(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**

40

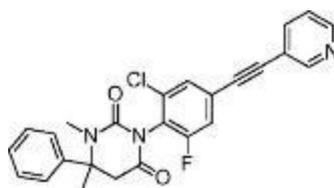


Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro, EM: $m/e = 449,2/451,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (ejemplo 9, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(piridin-3-il)-metilo.

45

Ejemplo 34**(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona**

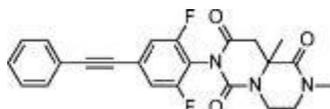
50



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 448,2/450,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (ejemplo 9, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

Ejemplo 35

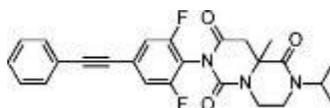
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,9a-dimetil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 424,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona (ejemplo 25) y yodometano.

Ejemplo 36

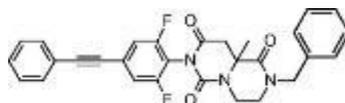
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-isopropil-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 452,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, usando NaH en vez de Cs₂CO₃, partiendo de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona (ejemplo 25) y 2-yodopropano.

Ejemplo 37

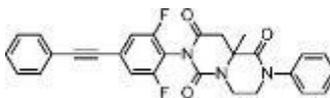
(9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 500,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona (ejemplo 25) y (bromometil)benceno.

Ejemplo 38

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona



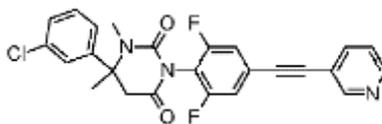
Se disolvió (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona (ejemplo 25) (80 mg, 0,195 mmol) en dioxano (2,5 ml). Se añadieron Cs₂CO₃ (96 mg, 0,293 mmol, 1,5 eq), yodobenceno (0,028 ml, 52 mg, 0,254 mmol, 1,3 eq), acetato de paladio (II) (8,8 mg, 0,039 mmol, 0,2 eq) y Xantphos® (34 mg, 0,059 mmol, 0,3 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 16 horas a 90 °C. Se evaporó la mezcla de reacción y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0.

Se obtuvo la (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona deseada (19 mg, rendimiento de un 20 %) como un sólido marrón claro, EM: m/e = 486,2 (M+H⁺).

Ejemplo 39

5

(6RS)-6-(3-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: rac-N-[1-(3-clorofenil)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfenamida

10 Se disolvió 1-(3-clorofenil)etanona (2 g, 13,1 mmol) en 20 ml de THF. Se añadieron rac-2-metilpropano-2-sulfenamida (CAS 146374-27-8) (1,74 g, 14,4 mmol, 1,1 eq) y etóxido de titanio (IV) (4,48 g, 4,07 ml, 19,6 mmol, 1,5 eq) y se agitó la mezcla durante 16 horas a 60 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. Se filtró la suspensión formada a través de celite y se extrajo el filtrado dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 60:40. Se obtuvo la rac-N-[1-(3-clorofenil)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfenamida deseada (2,73 g, rendimiento de un 81 %) como un aceite amarillo, EM: m/e = 258,1/260,1 (M+H⁺).

20 Etapa 2: (3RS)-3-[[[(RS)-*tert*-butilsulfenil]amino]-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo

Se suspendió cinc activado (5,53 g, 84,6 mmol, 8 eq) en 15 ml de THF y se añadió cloruro de cobre (I) (1,05 g, 10,6 mmol, 1 eq). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 60 °C y se añadió gota a gota una mezcla de 2-bromoacetato de metilo (2,51 ml, 4,04 g, 26,4 mmol, 2,5 eq) en 5 ml de THF. Después de 30 minutos a 60 °C, se enfrió la mezcla a 0-5 °C y se añadió gota a gota una mezcla de rac-N-[1-(3-clorofenil)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfenamida (ejemplo 39, etapa 1) (2,73 g, 10,6 mmol) en 5 ml de THF a 0-5 °C. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 0-5 °C. Se añadieron solución saturada de NH₄Cl y acetato de etilo y se filtró la suspensión formada a través de Celite®. Se extrajo el filtrado dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtuvo el (3RS)-3-[[[(RS)-*tert*-butilsulfenil]amino]-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo deseado (2,44 g, rendimiento de un 70 %) como un aceite incoloro, EM: m/e = 332,1/334,1 (M+H⁺).

35 Etapa 3: (3RS)-3-amino-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo

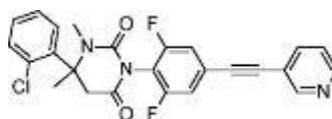
Se disolvió (3RS)-3-[[[(RS)-*tert*-butilsulfenil]amino]-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo (ejemplo 39, etapa 2) (2,44 g, 7,35 mmol) en 20 ml de dioxano y se añadió HCl (4 N en dioxano) (9,2 ml, 36,8 mmol, 5 eq). Se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción y se extrajo con solución saturada de Na₂CO₃ y tres veces con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se usó el producto bruto sin purificación adicional. Se obtuvo el (3RS)-3-amino-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo deseado (1,83 g, rendimiento en cant.) como un aceite marrón claro, EM: m/e = 228,1/230,1 (M+H⁺).

45 Etapa 4: (6RS)-6-(3-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 466,1/468,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo (ejemplo 39, etapa 3).

50 Ejemplo 40

(6RS)-6-(2-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



55

Etapa 1: (3RS)-3-amino-3-(2-clorofenil)butanoato de metilo

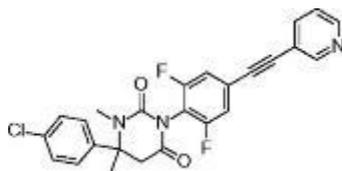
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón, EM: $m/e = 228,1/230,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 39, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(2-clorofenil)etanol.

Etapas 2: (6RS)-6-(2-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 466,1/468,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(2-clorofenil)butanoato de metilo (ejemplo 40, etapa 1).

Ejemplo 41

(6RS)-6-(4-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapas 1: (3RS)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoato de metilo

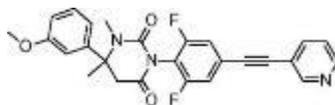
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón, EM: $m/e = 228,1/230,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 39, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(4-clorofenil)etanol.

Etapas 2: (6RS)-6-(4-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 466,1/468,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(4-clorofenil)butanoato de metilo (ejemplo 41, etapa 1).

Ejemplo 42

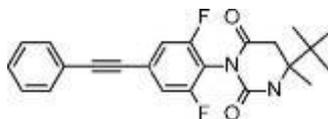
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]fenil]-6-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 462,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(3-metoxifenil)butanoato de metilo.

Ejemplo 43

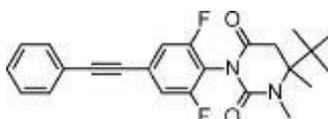
(6RS)-6-*tert*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 397,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 2 y 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y clorhidrato de (3RS)-3-amino-3,4,4-trimetilpentanoato de metilo.

Ejemplo 44

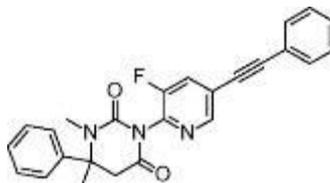
(6RS)-6-*tert*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro, EM: $m/e = 411,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (6RS)-6-*tert*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 44) y yodometano.

5 **Ejemplo 45**

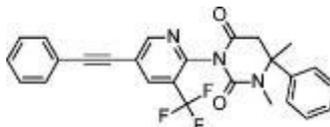
(6RS)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 414,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 32, partiendo de ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

15 **Ejemplo 46**

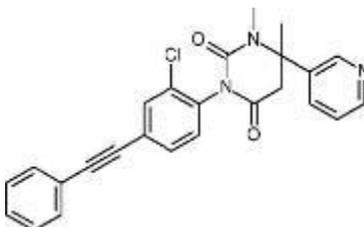
(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona



20 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 464,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 32, partiendo de ácido 5-bromo-3-(trifluorometil)picolínico y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

25 **Ejemplo 47**

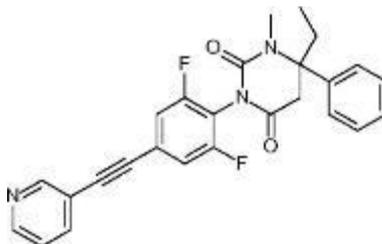
(6RS)-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



30 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 430,2/432,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 2, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(piridin-3-il)-metilo.

35 **Ejemplo 48**

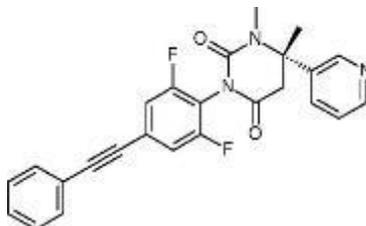
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-etil-1-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



40 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 446,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 13, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-fenil-pentanoato de metilo.

Ejemplo 49**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**

5

Etapa 1: (R,E)-2-metil-N-[1-(3-piridil)etiliden]propano-2-sulfinamida

10 Se disolvió 1-(piridin-3-il)etanonona (10 g, 82,6 mmol) en 200 ml de THF. Se añadieron (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (CAS 196929-78-9) (10,0 g, 82,6 mmol, 1,0 eq) y etóxido de titanio (IV) (37,7 g, 34,2 ml, 165 mmol, 2,0 eq) y se agitó la mezcla durante 4 horas a 65 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadieron solución saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. Se filtró la suspensión formada a través de celite y se extrajo el filtrado dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0 y de metanol:diclorometano de 0:100 a 20:80. Se obtuvo la (R,E)-2-metil-N-[1-(3-piridil)etiliden]propano-2-sulfinamida deseada (10,5 g, rendimiento de un 57 %) como un aceite amarillo, EM: m/e = 225,1 (M+H⁺).

Etapa 2: (3S)-3-[[R)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3-piridil)butanoato de metilo

25 Se disolvió acetato de metilo (10,4 g, 11,1 ml, 140 mmol, 3 eq) en 200 ml THF seco y se enfrió la solución a -70 °C. Se añadió gota a gota LDA (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) (70,2 ml, 140 mmol, 3 eq) a de -75 °C a -65 °C y se agitó la mezcla durante 45 minutos a -70 °C. Se añadió gota a gota triisopropóxido de clorotitanio (36,6 g, 140 mmol, 3 eq) disuelto en 20 ml de THF seco a de -75 °C a -65 °C y se agitó la mezcla durante 45 minutos a -70 °C. Se añadió gota a gota (R,E)-2-metil-N-[1-(3-piridil)etiliden]propano-2-sulfinamida (ejemplo 49, etapa 1) (10,5 g, 46,8 mmol) disuelto en 20 ml de THF seco a de -75 °C a -65 °C y se agitó la mezcla durante 1 hora a -70 °C. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió acetato de etilo a la suspensión formada y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se filtró la suspensión formada a través de celite y se extrajo el filtrado dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. Se obtuvo el (3S)-3-[[R)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3-piridil)butanoato de metilo deseado (13,6 g, rendimiento de un 97 %) como un aceite amarillo, EM: m/e = 299,1 (M+H⁺).

35

Etapa 3: (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo

40 Se disolvió (3S)-3-[[R)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 49, etapa 2) (8,5 g, 22,8 mmol) en 35 ml de MeOH y se añadió HCl (4 N en dioxano) (110 ml, 440 mmol, 20 eq). Se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción y se extrajo con solución saturada de Na₂CO₃ y tres veces con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano de 0:100 a 85:15. Se obtuvo el (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo deseado (4,1 g, rendimiento de un 93 %) como un aceite marrón, EM: m/e = 195,1 (M+H⁺).

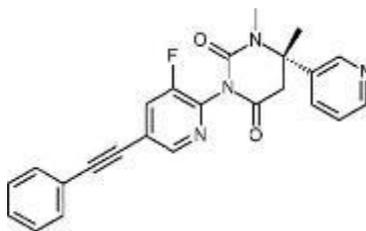
45

Etapa 4: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

50 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 432,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 49, etapa 3).

Ejemplo 50**(6S)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**

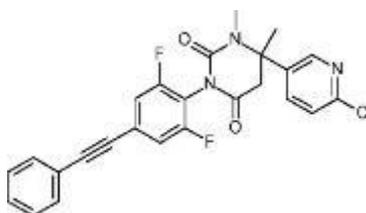
55



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 415,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 32, partiendo de ácido 5-bromo-3-fluoropicolínico y (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 49, etapa 3).

Ejemplo 51

(6RS)-6-(6-cloro-3-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3RS)-3-amino-3-(6-cloro-3-piridil)butanoato de metilo

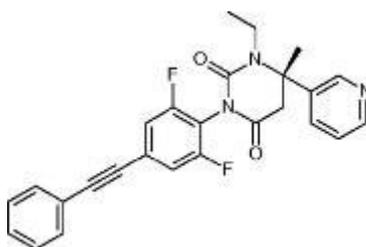
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro, EM: $m/e = 229,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 39, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanolona.

Etapa 2: (6RS)-6-(6-cloro-3-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 466,1/468,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3RS)-3-amino-3-(6-cloro-3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 51, etapa 1).

Ejemplo 52

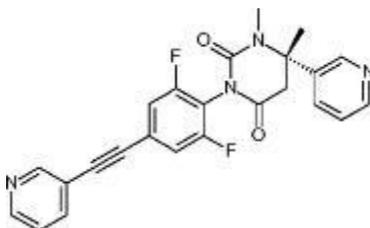
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-(3-piridil)etinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón claro, EM: $m/e = 446,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, usando yodoetano en vez de yodometano, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 49, etapa 3).

Ejemplo 53

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (6S)-3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

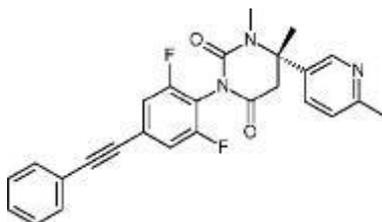
- 5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 458,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-yodo-fenilamina y (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 49, etapa 3).

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

- 10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 433,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 1, partiendo de (6S)-3-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 53, etapa 1) y 3-etinilpiridina.

15 **Ejemplo 54**

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-metil-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



20 Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(6-metil-3-piridil)butanoato de metilo

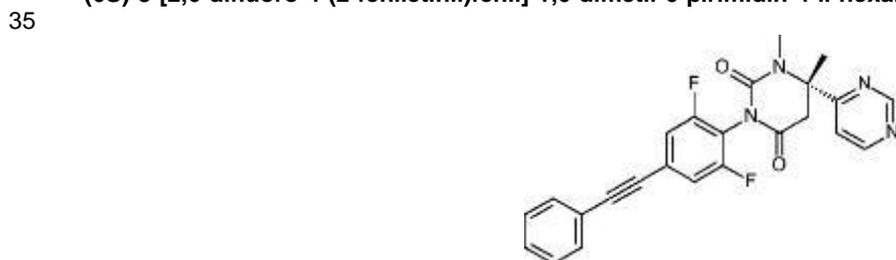
- Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro, EM: $m/e = 209,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona.

25 Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-metil-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

- Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 446,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(6-metil-3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 54, etapa 1).

30 **Ejemplo 55**

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3S)-3-amino-3-pirimidin-4-il-butanoato de metilo

- 40 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 196,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-pirimidin-4-iletanona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona

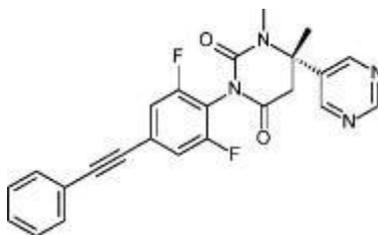
- 45 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 433,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la

descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-pirimidin-4-il-butanoato de metilo (ejemplo 55, etapa 1).

Ejemplo 56

5

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-5-il-hexahidropirimidin-2,4-diona



10 Etapa 1: (3S)-3-amino-3-pirimidin-5-il-butanoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 196,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-pirimidin-5-iletanona.

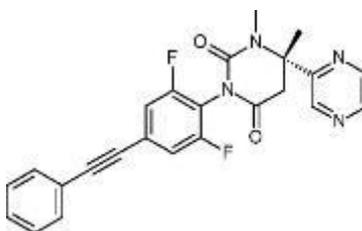
15 Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-5-il-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 433,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-pirimidin-5-il-butanoato de metilo (ejemplo 56, etapa 1).

20

Ejemplo 57

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirazin-2-il-hexahidropirimidin-2,4-diona



25

Etapa 1: (3S)-3-amino-3-pirazin-2-il-butanoato de metilo

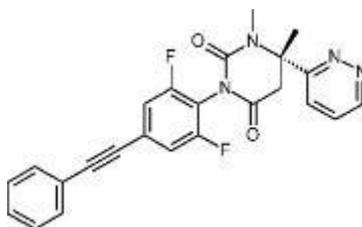
30 Se obtuvo el compuesto del título como un semisólido marrón claro, EM: $m/e = 196,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-pirazin-2-iletanona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirazin-2-il-hexahidropirimidin-2,4-diona

35 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 433,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-pirazin-2-il-butanoato de metilo (ejemplo 57, etapa 1).

Ejemplo 58

40 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3S)-3-amino-3-piridazin-3-il-butanoato de metilo

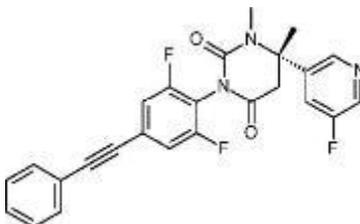
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón oscuro, EM: $m/e = 196,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(piridazin-3-il)etanona.

5 Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-piridazin-3-il-butanato de metilo (ejemplo 58, etapa 1).

Ejemplo 59

15 **(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(5-fluoro-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**



Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(5-fluoro-3-piridil)butanoato de metilo

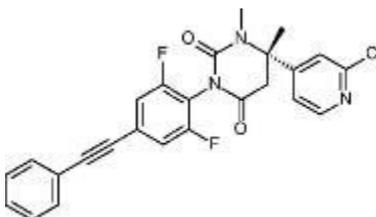
20 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 213,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(5-fluoropiridin-3-il)etanona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(5-fluoro-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

25 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 450,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(5-fluoro-3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 59, etapa 1).

Ejemplo 60

30 **(6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**



35 Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(2-cloro-4-piridil)butanoato de metilo

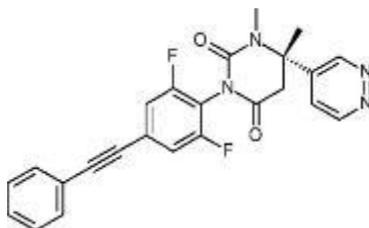
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro, EM: $m/e = 229,1/231,0$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona.

40 Etapa 2: (6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 466,2/468,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(2-cloro-4-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 60, etapa 1).

45 **Ejemplo 61**

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3S)-3-amino-3-piridazin-4-il-butanoato de metilo

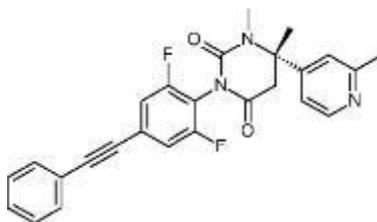
- 5 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro, EM: $m/e = 196,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(piridazin-4-il)etanona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona

- 10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido marrón, EM: $m/e = 433,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-piridazin-4-il-butanoato de metilo (ejemplo 61, etapa 1).

Ejemplo 62

- 15 **(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**



- 20 Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(2-metil-4-piridil)butanoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 209,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona.

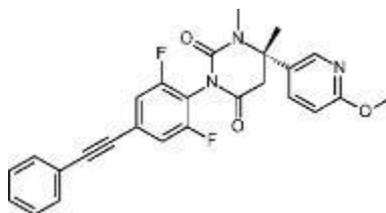
- 25 Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 446,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(2-metil-4-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 62, etapa 1).

30

Ejemplo 63

- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**



35

- Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(6-metoxi-3-piridil)butanoato de metilo

- 40 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 225,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(6-metoxipiridin-3-il)etanona.

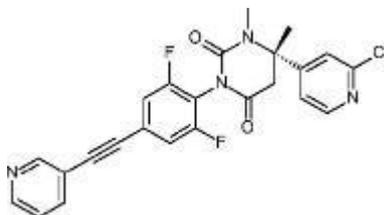
- Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

- 45 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 462,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina

(ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(6-metoxi-3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 63, etapa 1).

Ejemplo 64

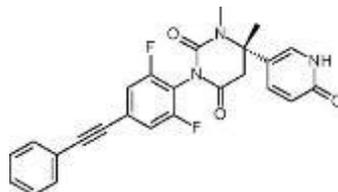
5 (6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja, EM: m/e = 467,1/469,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(2-cloro-4-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 60, etapa 1).

Ejemplo 65

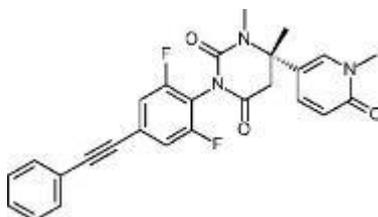
15 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



20 Se disolvió (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 63) (65 mg, 0,14 mmol) en cloroformo (1,0 ml) y se añadió BBr₃ (1 M en diclorometano) (170 ul, 0,17 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 6 horas a 60 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se cargaron directamente sobre una columna de gel de sílice. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano de 0:100 a 10:90. Se obtuvo la (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (41 mg, rendimiento de un 65 %) como un sólido blanco, EM: m/e = 448,2 (M+H⁺).

Ejemplo 66

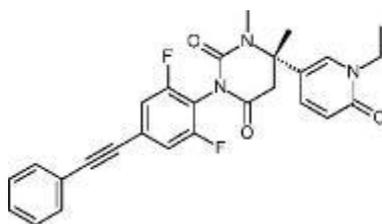
30 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



35 Se disolvió (40 mg, 0,089 mmol) (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 65) en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de potasio (37 mg, 0,268 mmol, 3 eq), yoduro de tetrabutilamonio (3,3 mg, 0,009 mmol, 0,1 eq) y yodometano (25 mg, 11 ul, 0,18 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 16 horas a 40 °C. Se evaporó la mezcla de reacción con Isolute®. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano de 0:100 a 10:90. Se obtuvo la (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (35 mg, rendimiento de un 85 %) como un aceite incoloro, EM: m/e = 462,2 (M+H⁺).

Ejemplo 67

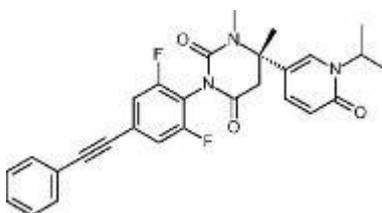
45 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-etil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 476,4$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 66, usando yodoetano en vez de yodometano, partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 65).

Ejemplo 68

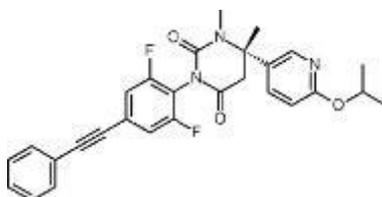
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-isopropil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 490,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 66, usando 2-yodopropano en vez de yodometano, partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 65).

Ejemplo 69

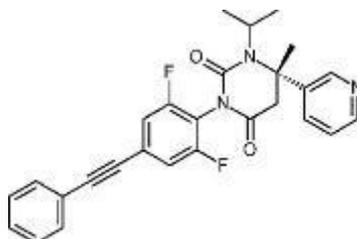
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-isopropoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Se obtuvo el compuesto del título como un semisólido amarillo claro, EM: $m/e = 490,4$ ($M+H^+$), formado como subproducto en el ejemplo 68.

Ejemplo 70

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3S)-3-(isopropilamino)-3-(3-piridil)butanoato de metilo

Se disolvió (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 49, etapa 3) (200 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y se añadieron ácido trifluoroacético (0,16 ml, 2,06 mmol, 2,0 eq), acetona (0,23 ml, 3,09 mmol, 3 eq) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (406 mg, 1,54 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 16 horas a 45 °C. Se extrajo la mezcla de reacción con solución saturada de NaHCO_3 y dos veces con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de

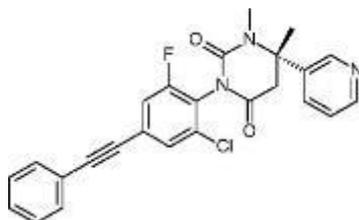
metanol:acetato de etilo de 0:100 a 10:90. Se obtuvo el (3S)-3-(isopropilamino)-3-(3-piridil)butanoato de metilo deseado (117 mg, rendimiento de un 48 %) como un líquido amarillo claro, EM: m/e = 237,2 (M+H⁺).

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: m/e = 460,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, usando DMF en vez de tolueno, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-(isopropilamino)-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 70, etapa 1).

Ejemplo 71

(6S)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (6S)-3-(4-bromo-2-cloro-6-fluoro-fenil)-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

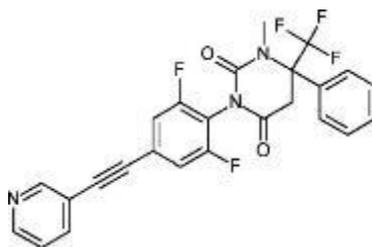
Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 426,1/428,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 4-bromo-2-cloro-6-fluoro-anilina y (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 49, etapa 3).

Etapa 2: (6S)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: m/e = 448,2/450,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapas 1, partiendo de (6S)-3-(4-bromo-2-cloro-6-fluoro-fenil)-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 71, etapa 1) y fenilacetileno.

Ejemplo 72

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-metil-6-fenil-6-(trifluorometil)hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3RS)-3-amino-4,4,4-trifluoro-3-fenil-butanoato de metilo

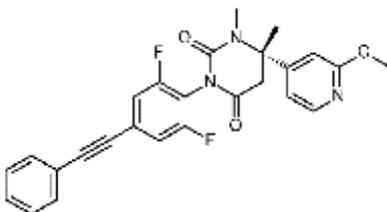
Se obtuvo el compuesto del título como un líquido amarillo claro, EM: m/e = 262,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 39, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona.

Etapa 2: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-metil-6-fenil-6-(trifluorometil)hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido rojo claro, EM: m/e = 486,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]anilina (ejemplo 15, etapa 1) y (3RS)-3-amino-4,4,4-trifluoro-3-fenil-butanoato de metilo (ejemplo 72, etapa 1).

Ejemplo 73

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxi-4-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(2-metoxi-4-piridil)butanoato de metilo

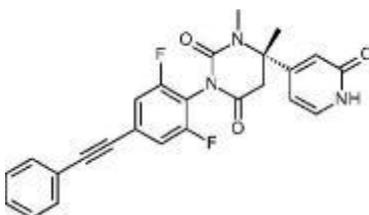
5 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 225,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(2-metoxipiridin-4-il)etanona (CAS 764708-20-5).

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxi-4-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

10 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 462,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(2-metoxi-4-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 73, etapa 1).

15 **Ejemplo 74**

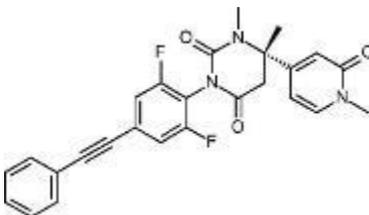
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-piridin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



20 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 448,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 65, partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxi-4-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 73).

25 **Ejemplo 75**

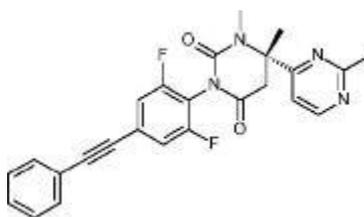
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-2-oxo-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



30 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 462,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 66, partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-piridin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 74).

35 **Ejemplo 76**

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metilpirimidin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(2-metilpirimidin-4-il)butanoato de metilo

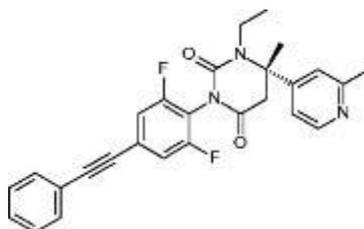
- 5 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo claro, EM: $m/e = 210,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(2-metilpirimidin-4-il)etanona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metilpirimidin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

- 10 Se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca, EM: $m/e = 447,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(2-metilpirimidin-4-il)butanoato de metilo (ejemplo 76, etapa 1).

15 **Ejemplo 77**

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

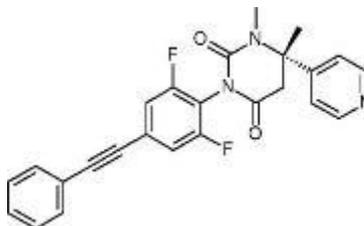


- 20 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, etapa 1, ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4, usando yodoetano en vez de yodometano en la última etapa, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(2-metil-4-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 62, etapa 1).

25

Ejemplo 78

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



30

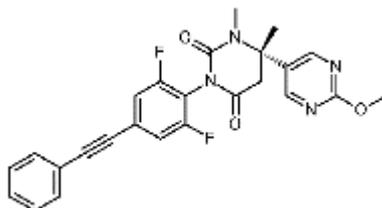
Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(4-piridil)butanoato de metilo

- 35 Se obtuvo el compuesto del título como un líquido amarillo, EM: $m/e = 195,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(piridin-4-il)etanona.

Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

- 40 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(4-piridil)butanoato de metilo (ejemplo 78, etapa 1).

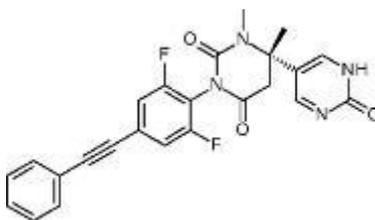
45 **Ejemplo 79**

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona5 **Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)butanoato de metilo**

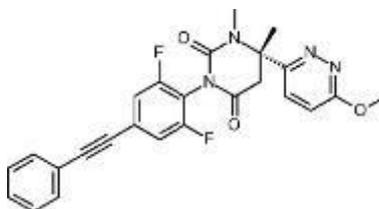
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 226,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanona.

10 **Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro, EM: $m/e = 463,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)butanoato de metilo (ejemplo 79, etapa 1).

Ejemplo 8020 **(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-pirimidin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona**

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo, EM: $m/e = 449,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 65, partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 79).

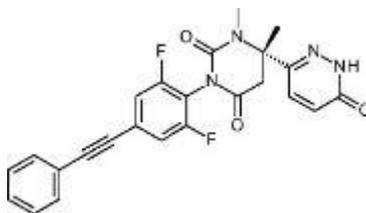
Ejemplo 8130 **(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(6-metoxipiridazin-3-il)butanoato de metilo**

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón claro, EM: $m/e = 226,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanona (CAS 19194-98-0).

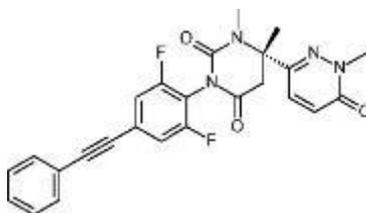
Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 463,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(6-metoxipiridazin-3-il)butanoato de metilo (ejemplo 81, etapa 1).

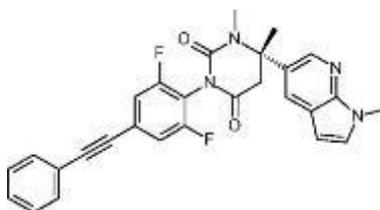
45 **Ejemplo 82**

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

5 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: $m/e = 449,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 65, partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetilhexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 81).

Ejemplo 83**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona**

15 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro, EM: $m/e = 463,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 66, partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (ejemplo 82).

Ejemplo 84**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona**

25 Etapa 1: 1-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanona

30 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 175,1 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 3, a partir de 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanona (CAS 83393-46-8).

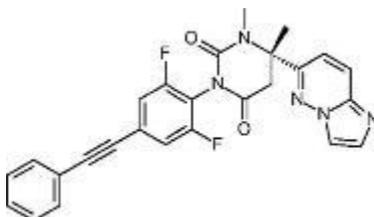
Etapa 2: (3S)-3-amino-3-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)butanoato de metilo

35 Se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo, EM: $m/e = 249,2 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanona (ejemplo 84, etapa 1).

Etapa 3: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

40 Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 485,3 (M+H^+)$, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)butanoato de metilo (ejemplo 84, etapa 2).

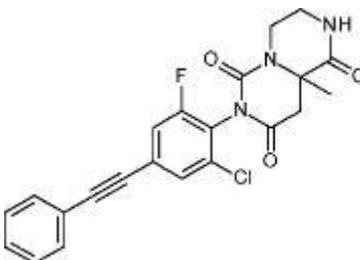
Ejemplo 85

(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona5 Etapa 1: (3S)-3-amino-3-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-butanoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite azul oscuro, EM: m/e = 235,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3, partiendo de 1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)etanona (CAS 1378816-95-5).

10 Etapa 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

Se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro, EM: m/e = 472,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4, usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (ejemplo 1, etapa 1) y (3S)-3-amino-3-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-butanoato de metilo (ejemplo 85, etapa 1).

Ejemplo 8620 **(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona**25 Etapa 1: 2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)anilina

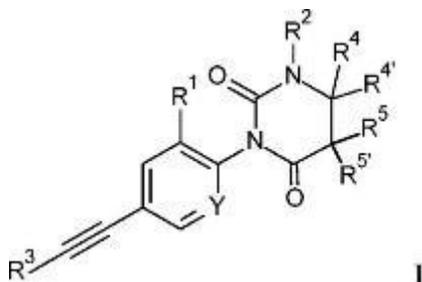
Se obtuvo el compuesto del título como un aceite naranja, EM: m/e = 246,1/248,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 1, partiendo de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina y fenilacetileno.

30 Etapa 2: (9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco, EM: m/e = 424,3/426,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)anilina (ejemplo 86, etapa 1) y 2-[(2RS)-2-metil-3-oxo-piperazin-2-il]acetato de metilo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

en la que

Y es N o C-R¹;

10

R¹ es hidrógeno o F;

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno;

15

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o R² forma conjuntamente con R⁴ un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene -CH₂-CH₂-O-CH₂- o -CH₂-CH₂-NR-C(O)-;

20

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, fenilo o bencilo;

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

25

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxilquilo C₁₋₇;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₇, o es cicloalquilo, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ u =O, o es pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ u =O, o es 1-alquil C₁₋₇-piridinilo, o es pirazinilo, o es piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ u =O, o es 1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo o es 6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo;

30

o R⁴ forma conjuntamente con R⁴ un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene -(CH₂)₅-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂- o CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂;

35

R⁵ y R⁵ son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

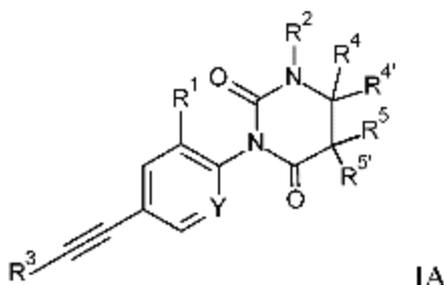
o R⁴ forma conjuntamente con R⁵ un anillo saturado de 5 miembros que contiene -CH₂-CH₂-CH₂-;

40

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.

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

45



IA

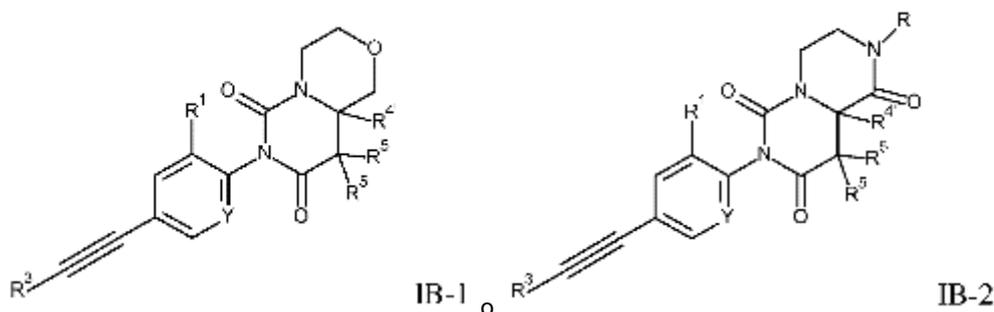
en la que

- 5 Y es N o C-R¹;
- R¹ es hidrógeno o F;
- R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno;
- 10 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;
- 15 R^{4'} es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxialquilo C₁₋₇;
- R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₇, o es cicloalquilo, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ u =O, o es pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ u =O, o es 1-alquil C₁₋₇-piridinilo, o es pirazinilo, o es piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ u =O, o es 1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo o es 6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo;
- R⁵ y R^{5'} son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 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 del mismo.
3. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los compuestos son
- 30 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5,6,6-tetrametil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 35 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 40 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 45 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 50 (6R)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-1-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- 55 (6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]hexahidropirimidin-2,4-diona
- 60 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-isopropil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- 65 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(metoximetil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
5 (6RS)-6-ciclohexil-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
10 (6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-6-(3-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-6-(2-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
15 (6RS)-6-(4-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-6-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
20 (6RS)-6-*terc*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-6-*terc*-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
25 (6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona
(6RS)-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
30 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-6-etil-1-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
35 (6RS)-6-(6-cloro-3-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
40 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-metil-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
45 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-5-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirazin-2-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
50 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(5-fluoro-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
55 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
60 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinin]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
65 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-etil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-isopropil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-isopropoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-metil-6-fenil-6-(trifluorometil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxi-4-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-piridin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-2-oxo-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metilpirimidin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-pirimidin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona
- (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona.

4. Un compuesto de fórmulas IB-1 o IB-2 de acuerdo con la reivindicación 1



en las que

Y es N o C-R¹;

R¹ es hidrógeno o F;

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno;

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, fenilo o bencilo;

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones

diferentes;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxilquilo C₁₋₇;

5 R⁵ y R⁵ son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

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.

10 5. Un compuesto de fórmulas IB-1 o IB-2 de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los compuestos son (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9a-tetrahidro-1H-pirido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-diona

15 (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,9a-dimetil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

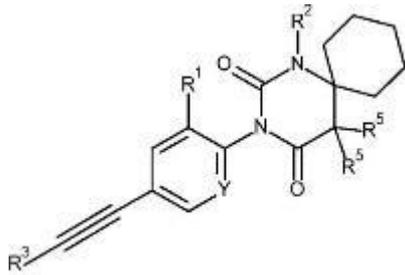
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-isopropil-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

20 (9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

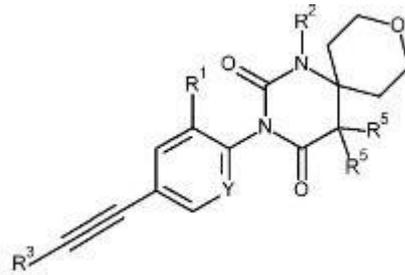
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona o

25 (9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona.

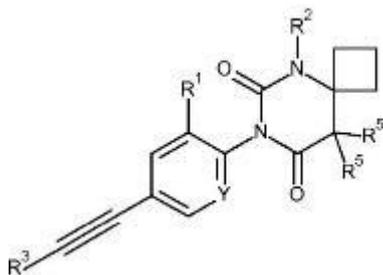
6. Un compuesto de fórmulas IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 e IC-6 de acuerdo con la reivindicación 1



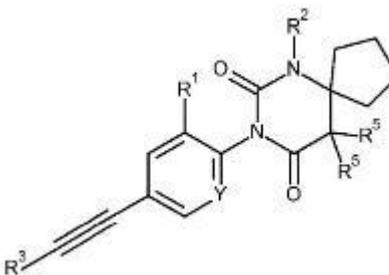
IC-1,



IC-2

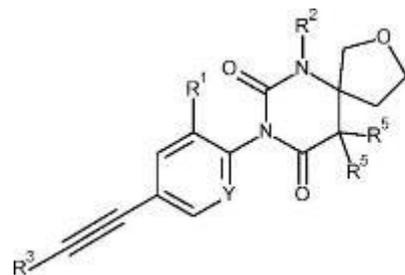


IC-3,

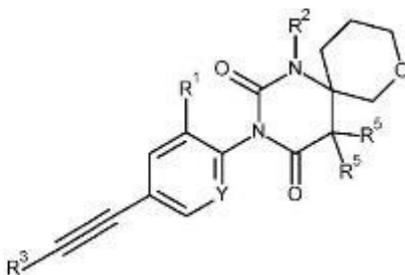


IC-4

30



IC-5,



IC-6

en las que

35 Y es N o C-R¹;

R^{1'} es hidrógeno o F;

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

R⁵ y R^{5'} son hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

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 fórmulas IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 e IC-6 de acuerdo con la reivindicación 6, en el que los compuestos son

3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona

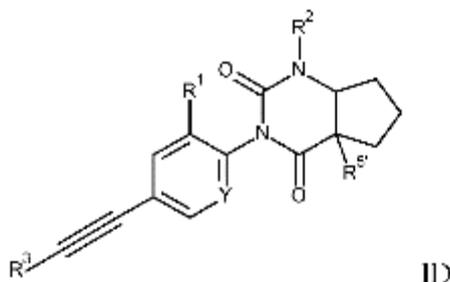
7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonano-6,8-diona

8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona

(5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decano-7,9-diona o

(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecano-2,4-diona.

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



en la que

Y es N o C-R^{1'};

R^{1'} es hidrógeno o F;

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo piridinilo puede estar en posiciones diferentes;

R^{5'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

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.

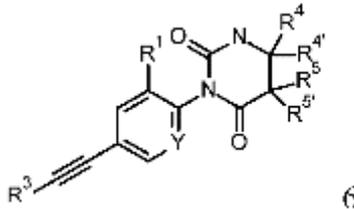
9. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los compuestos son

(4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-4aH-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona

o

(4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7a-dimetil-4a,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona.

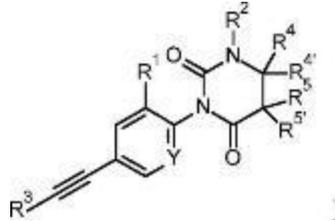
- 5 10. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, procedimiento que comprende
- a) alquilar un compuesto de fórmula



6

10

con R²-I en presencia de NaH o Cs₂CO₃ en DMF para dar un compuesto de fórmula



I

15

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.

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 enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.
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.
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 enfermedad de Parkinson, ansiedad, vómito, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.

30

Figura 1

