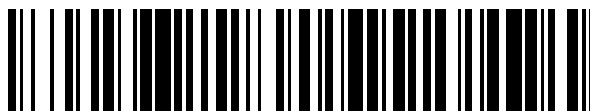


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 250**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/545 (2006.01)
C07D 239/553 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014 PCT/US2014/043192**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14205223**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014 E 14738986 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3010910**

54 Título: **Compuestos de pirimidindiona contra afecciones cardíacas**

30 Prioridad:

21.06.2013 US 201361838088 P
13.02.2014 US 201461939655 P
18.04.2014 US 201461981366 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2020

73 Titular/es:

MYOKARDIA, INC. (100.0%)
333 Allerton Avenue
South San Francisco CA 94080, US

72 Inventor/es:

OSLOB, JOHAN;
ANDERSON, ROBERT;
AUBELE, DANIELLE;
EVANCHIK, MARC;
FOX, JONATHAN CHARLES;
KANE, BRIAN;
LU, PUPING;
MCDOWELL, ROBERT;
RODRIGUEZ, HECTOR;
SONG, YONGHONG y
SRAN, ARVINDER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 773 250 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

Compuestos de pirimidindiona contra afecciones cardíacas

5 Antecedentes de la invención

La cardiomiopatía hipertrófica genética (hereditaria) (HCM) comprende un grupo de enfermedades del miocardio dominantes autosómicas, monogénicas y altamente penetrantes. La HCM está provocada por una o más de más de 1.000 mutaciones puntuales conocidas en uno cualquiera de los genes proteicos estructurales que contribuyen a la unidad funcional del miocardio, el sarcómero. Se encuentra que aproximadamente 1 de cada 500 individuos en la población general tienen una hipertrofia ventricular izquierda no explicada por otras causas conocidas (por ejemplo, hipertensión o enfermedad valvular) y muchos de estos se puede observar que tienen HCM, una vez que han sido excluidas otras causas hereditarias (por ejemplo, enfermedades de almacenamiento lisosómico), metabólicas o infiltrantes.

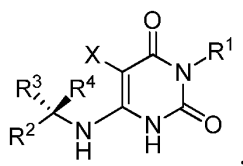
Las mutaciones de genes del sarcómero que provocan HCM son altamente penetrantes, pero hay una amplia variabilidad en la gravedad clínica y la trayectoria clínica. Algunos genotipos están asociados con un trascurso más maligno, pero hay una considerable variabilidad entre e incluso dentro de las familias que portan la misma mutación. Se han apreciado también diferencias de sexo, siendo generalmente los pacientes masculinos más gravemente afectados que las pacientes femeninas. Aunque muchos pacientes con HCM refieren unos síntomas mínimos o nulos durante periodos de tiempo prolongados, la HCM es una enfermedad progresiva con una carga acumulativa significativa de mortalidad. Los síntomas de intolerancia al esfuerzo predominan y pueden verse exacerbados por el ejercicio y otras maniobras que aumentan el ritmo cardíaco y/o disminuyen la precarga. Como con muchos otros trastornos, los síntomas tienden a empeorar con la edad. Con mucho, la carga clínica más prevalente para pacientes con HCM es una disnea de esfuerzo que limita sus actividades de la vida diaria y pueden ser debilitantes.

Los pacientes con HCM a menudo son sintomáticos en ausencia de anomalías hemodinámicas documentadas como obstrucción de la salida del flujo ventricular izquierdo (con o sin regurgitación mitral). Los síntomas del paciente de disnea del esfuerzo pueden empeorar rápidamente con la aparición de fibrilación auricular, una complicación común de la HCM que puede precipitar un edema pulmonar agudo que aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica arterial sistémica, que incluye derrame cerebral. Otros acontecimientos adversos asociados con la HCM incluyen intolerancia hipovolemia o hipervolemia y síncope. La enfermedad coronaria simultánea puede conferir un riesgo superior de síndromes coronarios agudos con respecto a pacientes sin HCM. La muerte cardíaca repentina (SCD) en pacientes con HCM es tanto inusual como difícil de predecir pero es una causa principal de muerte no traumática en adultos jóvenes. Para supervivientes de SCD, la colocación de ICD es una práctica convencional y, en otros pacientes de HCM el riesgo de caracterización, aunque es impreciso, es usado para identificar aquellos para los que la colocación de ICD para una prevención primaria se estima prudente.

La terapia médica para HCM está limitada al tratamiento de los síntomas y no aborda la causa fundamental subyacente de la enfermedad - interrupciones en la función normal del sarcómero. Las terapias actualmente disponibles tienen una eficacia variable para aliviar los síntomas pero normalmente muestran una eficacia disminuida con una duración creciente de la enfermedad. Los pacientes por tanto son empíricamente tratados con beta bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio que no son de dihidropiridina y/o disopiramida. Ninguno de estos agentes porta indicaciones marcadas para tratar la HCM y esencialmente no hay una evidencia de ensayos clínicos rigurosos disponible para dirigir su uso. Esta situación lamentable se ve agravada por el hecho de que no se han identificado terapias médicas nuevas para la HCM durante muchos años. Para pacientes con obstrucción del tracto de salida hemodinámicamente significativo (gradiente restante >30 mm de Hg), en pacientes apropiadamente seleccionados, habitualmente es necesaria una miectomía quirúrgica o ablación del tabique con alcohol para aliviar la obstrucción hemodinámica. Se proporciona nuevos agentes y métodos terapéuticos para remediar la necesidad largamente percibida de un tratamiento mejorado para la HCM y trastornos cardíacos relacionados. El documento WO 2004/014868 desvela derivados de pirimidin-2-diona con actividad MMP-13. El documento WO2004014868 se refiere a compuestos para inhibir una enzima MMP-13. El documento US5008267 se refiere a compuestos derivados de pirimidindiona útiles para el tratamiento médico de arritmias cardíacas. SAEKI T ET AL, "SELECTIVE BLOCK OF DELAYED RECTIFYING POTASSIUM CURRENT IN THE RABBIT SINOATRIAL NODE BY A NOVEL CLASS III ANTIARRHYTHMIC AGENT MS-551", HEART AND VESSELS, SPRINGER, BERLIN, DE (19940101), vol. 9, n.º 2, ISSN 0910-8327, páginas 87 - 95 se refiere a un agente antiarrítmico de clase III. El documento JPH06128238 se refiere a derivados de pirimidindiona aplicables para el tratamiento y la prevención de trastornos.

60 Breve resumen de la invención

En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 (a) alquilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R^a; o
- (b) fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^a; R² es un fenilo, que está opcionalmente sustituido con de 1-5 R^b; R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros en cada R³ está opcionalmente sustituido con 1-2 R^c; R⁴ es H; X es un miembro seleccionado de H y F. Cada R^a, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} y -CONR^{a1}R^{a2}, en donde cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{a1} y R^{a2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros. Análogamente, cada R^b, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2}, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, en donde cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{b1} y R^{b2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^c, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo y alcoxi C₁-C₂. Cada cicloalquilo es un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado. Cada heterocicloalquilo es un sistema de anillo saturado que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Cada heteroarilo es un sistema de anillo aromático que comprende de 1 a 4 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Cada grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.
- 10
- 15
- 20
- 25 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable descritos en el presente documento, para su uso en el tratamiento de cardiomiopatía hipertrófica (HCM), insuficiencia cardíaca diastólica con fracción de eyección conservada, enfermedad cardíaca isquémica, angina de pecho, cardiomiopatía restrictiva, regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica e hipertensión sistémica crónica.

Breve descripción de los dibujos

- 35 La **Figura 1** muestra una ruta esquemática para la síntesis de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento (Figura 1A) y una ruta para la preparación de aminas quirales (Figura 1B).

Descripción detallada de la invención

40 I. General

Una serie de compuestos de pirimidin diona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se ha encontrado que reducen el exceso de contractilidad en estados hipercontráctiles y/o favorecen la relajación cardíaca en corazones con disfunción diastólica estabilizando la conformación de miosina cardíaca beta posterior a la hidrólisis de ATP pero antes de unirse fuertemente al filamento de actina y liberar fosfato, reduciendo así la proporción de moléculas de miosina que son capaces de participar en la parte de "amortiguación" del ciclo de contracción muscular. Como tales, los compuestos pueden mejorar la elasticidad cardíaca, reducir la obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo dinámico y/o estático, mejorar la relajación ventricular izquierda diastólica, reducir las presiones diastólicas ventriculares izquierdas (reellenos), reducir la regurgitación mitral funcional y/o reducir las presiones de los enclavamientos capilares auriculares izquierdos y pulmonares en pacientes con HCM, ayudando a superar la disnea de esfuerzo debilitante y/o los síntomas achacables a la obstrucción del flujo de salida ventricular (presíncope o síncope) que acompañan a menudo a la enfermedad. Los compuestos pueden usarse también para tratar otros trastornos cardíacos.

55 II. Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical alifático saturado lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado. Alquilo puede incluir cualquier número de átomos de carbono,

tales como C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, etc. Alquilo puede referirse a grupos alquilo que tienen hasta 20 átomos de carbono como, pero no se limita a, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. Salvo que se establezca otra cosa, los grupos alquilo están sin sustituir.

5 Un grupo "alquilo sustituido" puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo bicíclico condensado o policíclico puenteado, monocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo o el número de átomos indicado. Cicloalquilo puede incluir cualquier número de átomos de carbono como C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, y C₆₋₈. Los anillos cicloalquilo monocíclicos saturados incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos y policíclicos saturados incluyen, por ejemplo, norbornano [2.2]bicyclooctano, decahidronaftaleno y adamantano. Los grupos cicloalquilo pueden estar también parcialmente insaturados, teniendo uno o más enlaces dobles en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos que son parcialmente insaturados incluyen, pero no se limita a, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno (isómeros 1,3 y 1,4), ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno, ciclooctadieno (isómeros 1,3, 1,4 y 1,5) norborneno y norbornadieno. Salvo que se establezca otra cosa, los grupos cicloalquilo están sin sustituir. Un grupo "cicloalquilo sustituido" puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos saturados que tienen de 3 a 12 miembros en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Pueden estar presentes también heteroátomos adicionales que incluyen, pero no se limita a, B, Al, Si y P en un grupo heterocicloalquilo. Los heteroátomos pueden ser oxidados para formar restos como, pero no se limita a -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo como 3 a 6, 4 a 6, 5 a 6 o 4 a 7 miembros del anillo. Puede estar incluido cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heterocicloalquilo, como 1, 2, 3 o 4 o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 3, 2 a 4 o 3 a 4. Algunos ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limita a aziridino, acetidino, pirrolidino, piperidino, azepano, azocano, quinuclidino, pirazolidino, imidazolidino, piperazino (isómeros 1,2, 1,3 y 1,4), oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, oxano (tetrahydropirano), oxepano, tiirano, tietano, tiolano (tetrahydrotiofeno), tiano (tetrahydrotiopirano), oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, dioxolano, ditiolano, morfolino, tiomorfolino, dioxano o ditiano. Los grupos heterocicloalquilo están sin sustituir, pero pueden ser descritos, en algunas realizaciones, como sustituidos. Los grupos "heterocicloalquilo sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado o tricíclico que contiene de 5 a 16 átomos del anillo, en donde 1 a 5 de los átomos del anillo son heteroátomos como N, O o S. Pueden estar presentes también heteroátomos adicionales que incluyen, pero no se limita a, B, Al, Si y P en un grupo heteroarilo. Los heteroátomos pueden ser oxidados para formar restos como, pero sin limitación, -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heteroarilo pueden incluir cualquier número de átomos del anillo, como 5 a 6, 5 a 8, 6 a 8, 5 a 9, 5 a 10, 5 a 11 o 5 a 12 miembros del anillo. Puede estar incluido cualquier número adecuado de heteroátomos en los grupos heteroarilo como 1, 2, 3, 4 o 5 o 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 3 a 4 o 3 a 5. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5 a 8 miembros del anillo y de 1 a 4 heteroátomos, o de 5 a 8 miembros del anillo y de 1 a 3 heteroátomos, o de 5 a 6 miembros del anillo y de 1 a 4 heteroátomos, o de 5 a 6 miembros del anillo y de 1 a 3 heteroátomos. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limita a, pirrol, piridino, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazino, pirimidino, piridazino, triazino (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir, pero pueden ser descritos en algunas realizaciones como sustituidos. Los grupos "heteroarilo sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión, es decir, alquil-O-. En cuanto a la parte alquílica, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono como C_{1-C6} o C_{1-C4}. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc. Los grupos alcoxi están sin sustituir, pero pueden ser descritos en algunas realizaciones como sustituidos. Los grupos "alcoxi sustituido" pueden estar sustituidos con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.

Como se usan en el presente documento, los términos "halo" y "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es compatible con un compuesto o sal como se describe en el presente documento, así como cualesquiera otros ingredientes con los que se formule el compuesto. Además, una sustancia farmacéuticamente aceptable no es perjudicial para el receptor de la sustancia.

Como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a una sal ácida o básica de un compuesto descrito en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar, por ejemplo, de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares) e iones de amonio cuaternario. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Se puede encontrar información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora como referencia a la presente descripción. La forma neutra de un compuesto puede ser regenerada poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental de una manera convencional.

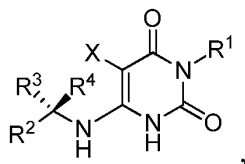
Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a un producto que comprende un compuesto o sales farmacéuticamente aceptables descrito en el presente documento, un excipiente como se define en el presente documento y otros ingredientes opcionales en cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto. Los excipientes farmacéuticos incluyen, pero no se limita a, aglutinantes, materiales de carga, disgregantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, sabores y colores. Un experto en la materia reconocerá que pueden ser útiles otros excipientes.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a cualesquiera indicios de éxito en el tratamiento o mejora de una patología, lesión, estado o síntoma relacionado con la cardiomiopatía hipertrófica, que incluyen cualquier parámetro objetivo o subjetivo como mitigación; remisión; disminución de síntomas; haciendo que la patología, lesión, estado o síntomas sea más tolerable para el paciente; disminución de la frecuencia o duración de la patología, lesión, estado o síntoma; o, en algunas situaciones, prevenir la aparición de la patología, lesión, estado o síntoma. El tratamiento o mejora puede estar basado en cualquier parámetro objetivo o subjetivo que incluyen, por ejemplo, el resultado de un examen físico.

III. Compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) alquilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R^a; o (b) fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^a; R² es un fenilo, que está opcionalmente sustituido con de 1-5 R^b; R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros en cada R³ está opcionalmente sustituido con 1-2 R^c; R⁴ es H; X es un miembro seleccionado de H y F. Cada R^a, cuando está presente, se selecciona independiente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} y -CONR^{a1}R^{a2}, en donde cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{a1} y R^{a2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros. Análogamente, cada R^b, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2}, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, en donde cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{b1} y R^{b2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno se combinan para formar un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^c, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo y alcoxi C₁-C₂. Cada cicloalquilo es un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado. Cada heterocicloalquilo es un sistema de anillo saturado que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Cada heteroarilo es un sistema de anillo aromático que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Cada grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.

En algunas realizaciones, X es H.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, R¹ es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1-2 R^a seleccionado de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} y -CONR^{a1}R^{a2}, en donde cada R^{a1} y R^{a2} es independientemente H o alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R¹ es ciclobutilo, isopropilo, isobutilo, 1-metoxipropan-2-ilo, ciclopentilo, 4-tetrahidropirano, 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo, 1-(metoxycarbonil)piperidin-4-ilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, o 1-metil-3-pirazolilo.

En algunas realizaciones, R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b.

En algunas realizaciones, R² es fenilo, 3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-(3-oxazolidin-2-onil)fenilo, 3-(2-metil-1-imidazolil)fenilo, 3-(1-pirazolil)fenilo o 3-(1,2,4-triazol-1-il)fenilo.

En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo o cicloalquilo C₃-C₄.

En algunas realizaciones, R³ es metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-metoximetilo.

En algunas realizaciones, R³ es metilo.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento pueden tener cualquier combinación de los grupos R¹, R², R³, R⁴, R^a, R^{a1}, R^{a2}, R^b, R^{b1}, R^{b2}, R^c y X anteriormente citados. Las realizaciones seleccionadas para R², por ejemplo, pueden estar combinadas con cualquiera de las realizaciones seleccionadas citadas para R¹ que, a su vez, pueden estar combinadas con cualquiera de las realizaciones seleccionadas citadas para R³.

En algunas realizaciones, (por ejemplo, R¹ es isopropilo; R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b; y R³ es metilo.

En algunas realizaciones, R¹ es un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1-2 R^a seleccionado de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2}, y -CONR^{a1}R^{a2}, en donde cada uno de R^{a1} y R^{a2} puede ser independientemente H o alquilo C₁-C₄; R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b; y R³ es metilo.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada R¹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R^a; R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b y R³ es metilo.

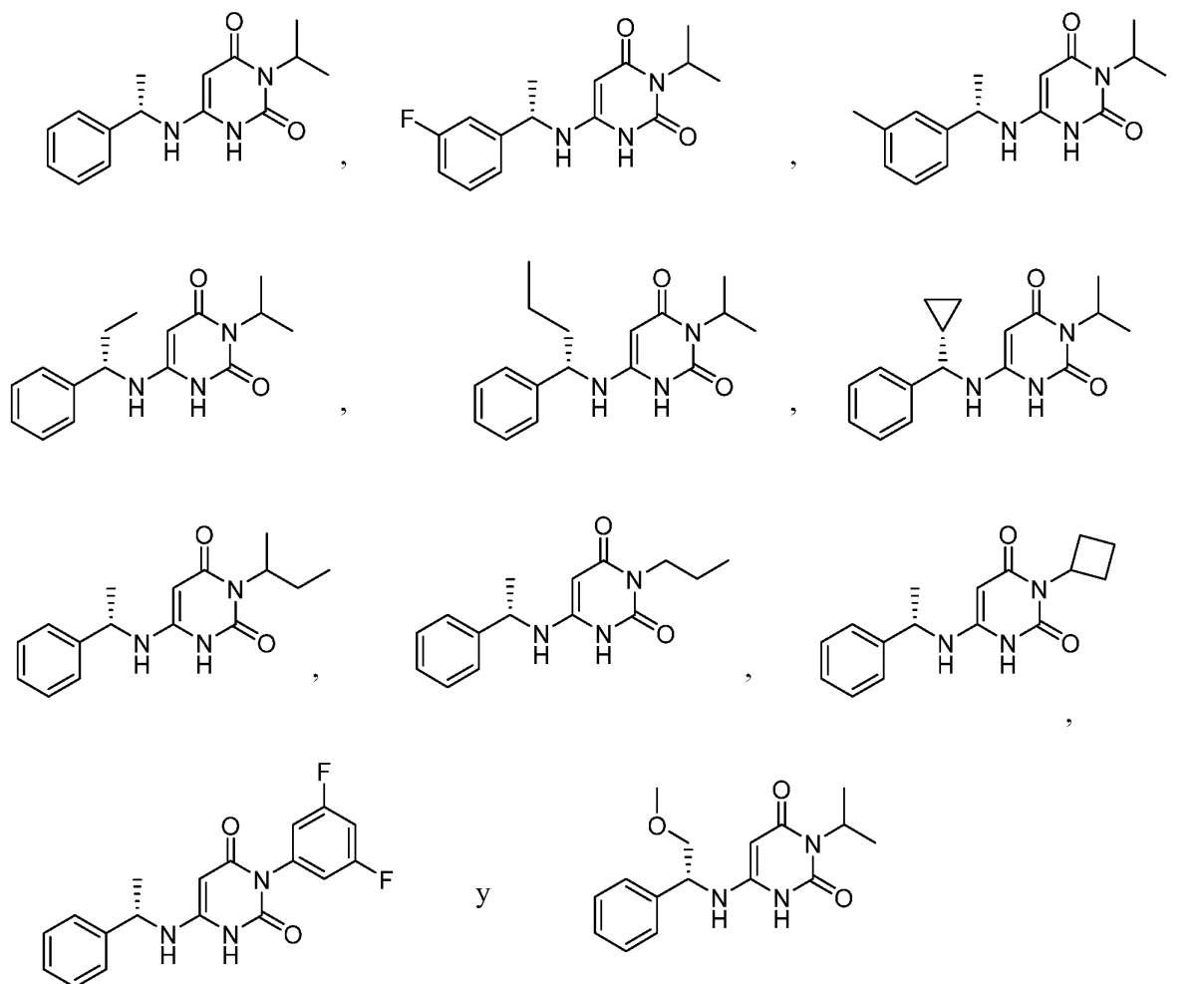
X puede ser H en cualquiera de las realizaciones anteriormente expuestas. En otras realizaciones, X puede ser F en cualquiera de las realizaciones anteriormente expuestas. Todavía adicionalmente, los compuestos proporcionados en el presente documento con una estereoquímica identificada (indicada como R o S, o con representaciones de enlaces discontinuos u ondulados) se entenderá por el experto en la materia que están sustancialmente exentos de otros isómeros (por ejemplo, al menos 80 %, 90 %, 95 % hasta 100 % exento de otro isómero).

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

- (S)-3-isopropil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-5-fluoro-3-isopropil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-6-((1-(3-clorofenil)etil)amino)-5-fluoro-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-6-((1-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-6-((ciclopropil(fenil)metil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-6-((ciclobutil(fenil)metil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-6-((1-(3-fluorofenil)etil)amino)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-6-((1-(3-metoxifenil)etil)amino)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 6-(((S)-1-feniletíl)amino)-3-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-4-(2,6-dioxo-4-((1-feniletíl)amino)-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)piperidino-1-carboxilato de metilo;
- 3-((R)-sec-butíl)-6-(((S)-1-(3-metoxifenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona; (S)-6-((1-feniletíl)amino)-3-(piridin-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-3-(isoxazol-3-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-6-((1-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-3-isopropil-6-((1-(3-metoxifenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-3-isopropil-6-((1-(2-metoxifenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- (S)-3-isopropil-6-((1-fenilpropil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

- (S)-3-isopropil-5-metil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(3-fluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 5 (S)-6-((1-(4-fluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-5-fluoro-3-isopropil-6-((1-fenilpropil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-5-fluoro-6-((1-(3-fluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-5-fluoro-3-isopropil-6-((1-(3-metoxifenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(2,5-difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 10 (S)-6-((1-(3-bromofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-ciclopropil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-feniletíl)amino)-3-(piridin-2-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-(isoxazol-5-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 15 (S)-6-((1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((1-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((1-(3-(2-oxoxazolidin-3-il)fenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona; (S)-3-fenil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-feniletíl)amino)-3-propilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 20 (S)-3-(3,5-difluorofenil)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((1-(m-tolil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-2-(1-((1-isopropil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)amino)etil)benzotrilo (S)-3-(2,6-difluorofenil)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 25 (S)-6-((1-(2,6-difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-(6-metilpiridin-2-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((1-(o-tolil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-ciclobutil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-(1-metilciclopropil)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 30 (S)-6-((1-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-feniletíl)amino)-3-(piridazin-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-4-((1-feniletíl)amino)-2H-[1,5'-bipirimidino]-2,6(3H)-diona;
 (S)-6-((1-feniletíl)amino)-3-(pirazin-2-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((1-(piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 35 (S)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((1-fenilbutil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 6-((S)-1-feniletíl)amino)-3-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-ciclopentil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((2-metil-1-fenilpropil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 40 (S)-3-(pentan-3-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-2-(2,6-dioxo-4-((1-feniletíl)amino)-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)acetato de metilo;
 (S)-3-(terc-butil)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(2-clorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-isopropil-6-((1-(4-metoxifenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 45 (S)-6-((1-(3-fluorofenil)etil)amino)-3-propilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-propilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-3-ciclobutil-6-((1-(4-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 3-((S)-sec-butil)-6-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
 (S)-6-((1-(4-fluorofenil)etil)amino)-3-propilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona; y
 50 (S)-3-(6-fluoropiridin-2-il)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

El compuesto o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento (I) pueden prepararse mediante cualquier método adecuado. Los compuestos pueden prepararse, por ejemplo, mediante la vía indicada en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1A, una pirimidin-triona **v** puede ser sintetizada a través de la condensación de una urea **iii** con un malonato **iv**. La urea **iii** puede ser preparada a través de reacción de una amina **i** con un cianato apropiado **ii**. La pirimidin-triona **v** se hace derivar con un grupo lábil adecuado (Lg) para proporcionar el intermedio **vi**. El grupo lábil puede ser, pero no está limitado a ello, un halógeno como un cloruro o yoduro. Un intermedio halogenado **vi** puede prepararse a partir de pirimidin-trionas mediante métodos como los descritos por Brown (*The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidinas*, John Wiley & Sons, 2009). Los intermedios **vi** pueden ser convertidos en compuestos de fórmula (I) a través de reacción con aminas **vii**. Algunas aminas quirales pueden ser preparadas a partir de una cetona o aldehído **ix** como se muestra en la Figura 1B; una sulfinil-imina **xii** derivada de la cetona o aldehído se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard **xiii** para proporcionar una amina quiral **vii**. Un experto en la materia apreciará que los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse a través de otros métodos, como los descritos por LaRock (*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, Wiley, 1999).

20

IV. Composiciones

También se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto o sales farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden ser útiles para tratar cardiomiopatía hipertrófica en seres humanos y otros sujetos.

25

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento pueden ser presentadas convenientemente en formas de dosificación unitaria y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos conocidos en farmacia y suministro de fármacos. Todos

los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con un vehículo que contenga uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo de forma uniforme e íntima el principio activo en asociación con un vehículo líquido o vehículo sólido finamente dividido o ambos y, seguidamente, si es necesario, conformar el producto en forma de la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el principio activo es generalmente incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado tras una contractilidad del miocardio (es decir, para disminuir la contractilidad sistólica a menudo supranormal en la HCM) y mejorar la relajación ventricular izquierda en la diástole. Esta relajación mejorada puede aliviar los síntomas en una cardiomiopatía hipertrófica y otras etiologías de disfunción diastólica. Puede mejorar también los efectos de la disfunción diastólica provocando un impedimento del flujo sanguíneo coronario, mejorando este último como agente adjunto en la angina de pecho y cardiopatía isquémica. También puede conferir beneficios sobre la remodelación ventricular izquierda sanitaria en HCM y otras causas de hipertrofia ventricular izquierda debido al volumen crónico o sobrecarga de presión, por ejemplo cardiopatía valvular o hipertensión sistémica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para un uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, píldoras, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parches bucales, geles orales, gomas de mascar, comprimidos masticables, polvo efervescente y comprimidos efervescentes. Las composiciones destinadas para un uso oral pueden ser preparada mediante cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéutica y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes para dar sabor, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservadores con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente decorosas y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden ser revestidos, de forma entérica o de otra manera, mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede ser empleado un material de retraso en el tiempo como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden estar revestidos también para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.

Las formulaciones para un uso oral pueden ser presentadas también en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Adicionalmente, las emulsiones pueden ser preparadas con un ingrediente no miscible con agua como aceites y estabilizada con tensioactivos como monodiglicéridos, ésteres de PEG y similares.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfátido que se produce de forma natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquilino con ácidos grasos, por ejemplo, poli(estearato de etileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como poli(monooleato de oxi-etileno-sorbitol) o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, poli(monooleato de etileno-sorbitan). Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes para dar sabor y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones en aceite pueden ser formuladas poniendo en suspensión el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden ser añadidos agentes edulcorantes como los anteriormente expuestos y agentes para dar sabor, para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden ser conservadas mediante la adición de un antioxidante como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados están ilustrados por los ya mencionados con anterioridad. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, para

dar sabor y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar también en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de forma natural, por ejemplo, goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos que se producen de forma natural, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, poli(monooleato de oxietileno-sorbitán). Las emulsiones pueden

contener también agentes edulcorantes y para sabor. Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservador y agentes para dar sabor y colorantes. Pueden ser preparadas soluciones orales en combinación, por ejemplo, con ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión estéril acuosa inyectable u oleaginosas. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores que se han mencionado con anterioridad. La preparación inyectable esterilizada puede ser también una solución o suspensión inyectable esterilizada en un diluyente o disolvente no tóxico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos esterilizados son convencionalmente empleados como un medio disolvente o de suspensión. Para estos fines puede ser empleado cualquier aceite fijo suave que incluye mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos como ácido oleico en la preparación de productos inyectables.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento pueden administrarse también en la forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se fundirán en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a través de un suministro ocular por medio de soluciones o ungüentos. Todavía adicionalmente, el suministro transdérmico de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables objeto de la invención se puede realizar por medio de parches iónotóforéticos y similares. Para un uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc. que contienen los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica está previsto que incluya el uso de líquidos de lavado bucal y para hacer gárgaras.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento pueden estar acoplados también a un vehículo que es un polímero adecuado para vehículos para fármacos dirigibles a diana. Estos polímeros incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamido-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con residuos de palmitol. Además, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento pueden estar acoplados a un vehículo que es un polímero biodegradable útil para conseguir una liberación controlada de un fármaco como poli(ácido acético), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico y glicólico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutílico), poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Los polímeros y matrices poliméricas semiimpermeables pueden ser formados como artículos conformados como válvulas, pinzas, tubos, prótesis y similares.

V. Métodos para tratar trastornos cardíacos

Las mutaciones que conducen a HCM provocan una perturbación significativa en los mecanismos de miosina. Estas mutaciones ejercen sus efectos a través de distintos mecanismos dependiendo de sus ubicaciones en el gene de miosina. Las mutaciones de HCM bien estudiadas, R403Q y R453C, están ubicadas en secciones diferentes del dominio motor y provocan distintas perturbaciones mecánicas que conducen al resultado común de una producción aumentada de fuerza. Aunque no se desean vinculaciones teóricas particulares, se cree que los compuestos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento se pueden unir directamente a las proteínas sarcómeras mutantes y corregir su función aberrante, tanto en cis (afectando a la misma función específica) como trans (alterando una función complementaria). Como tal, pueden proporcionar un beneficio terapéutico para pacientes de HCM contrarrestando la relajación hipercontráctil y/o impedida asociada a esta enfermedad.

También se proporciona un método para tratar cardiomiopatía hipertrófica (HCM) o un trastorno cardíaco que tiene una o más características fisiopatológicas asociadas con la HCM. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o sales farmacéuticamente aceptables descrito en el presente

documento.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden alterar el historial natural de la HCM y otras enfermedades en lugar de meramente paliar los síntomas. Los mecanismos que confieren un beneficio clínico a pacientes de HCM se pueden extender a pacientes con otras formas de enfermedad cardíaca que comparten una fisiopatología similar, con o sin una influencia genética demostrable. Por ejemplo, un tratamiento eficaz para HCM, mejorando la relajación ventricular durante la diástole, puede ser eficaz también en una población más amplia caracterizada por una disfunción diastólica. Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden dirigir a diana específicamente las causas de raíz de los estados o actuar tras otras trayectorias en dirección descendente. Consecuentemente, los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden conferir también una ventaja a pacientes que sufren un fallo cardíaco diastólico con una fracción de eyección conservada, enfermedad cardíaca isquémica, angina de pecho o cardiomiopatía restrictiva. Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden favorecer también la remodelación ventricular conveniente de una hipertrofia ventricular izquierda debida a sobrecarga de volumen o presión; por ejemplo, regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica o hipertensión sistémica crónica; conjuntamente con terapias dirigidas a corregir o aliviar la causa primaria de la sobrecarga de volumen o presión (reparación/sustitución de válvulas, terapia antihipertensora eficaz). Reduciendo las presiones de relleno ventriculares izquierdas, los compuestos podrían reducir el riesgo de edema pulmonar y fallo respiratorio. Al reducir o eliminar la regurgitación mitral funcional y/o rebajar las presiones auriculares izquierdas, se puede reducir el riesgo de fibrilación auricular paroxismal o permanente y reducir con esto el riesgo que conllevan las complicaciones tromboembólicas arteriales que incluyen, pero no se limita a, el derrame cerebral embólico arterial. Al reducir o eliminar la obstrucción del flujo de salida dinámico y/o ventricular izquierdo estático, se puede reducir la probabilidad de necesitar una terapia de reducción del tabique atrial, ya sea quirúrgica o percutánea, con sus riesgos acompañados de complicaciones a corto y largo plazo. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden reducir la gravedad del estado isquémico crónico asociado con la HCM y reducir así el riesgo de la muerte cardíaca repentina (SDC) o su equivalente en pacientes con cardioversores-desfibriladores implantables (descargas ICD frecuentes y/o repetidas) y/o la necesidad de medicaciones antiarrítmicas potencialmente tóxicas. Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables podrían ser útiles para reducir o eliminar la necesidad de medicaciones simultáneas con sus toxicidades potenciales acompañadas, interacciones entre fármacos y/o efectos secundarios. Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables pueden reducir la fibrosis de miocardio intersticial y/o ralentizar el progreso, detener o invertir la hipertrofia ventricular izquierda.

Dependiendo de la enfermedad que va a ser tratada y del estado del sujeto, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante implantación (por ejemplo, cuando el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables está acoplado a un dispositivo de endoprótesis), mediante pulverización para inhalación o vías de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden ser formulados solos o conjuntamente, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración.

En el tratamiento o prevención de estados que requieren una relajación ventricular mejorada durante la diástole, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. En algunas realizaciones, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5 o 0,5 a 5,0 mg/kg por día. En algunas realizaciones, para una administración oral, las composiciones se proporcionan en la forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1.000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1.000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a ser tratado. Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables pueden ser para administración en un régimen de 1 a 4 veces por día, en algunas realizaciones, una o dos veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico o sales farmacéuticamente aceptables empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto o sales farmacéuticamente aceptables, la edad, peso corporal, características hereditarias, salud general, sexo y dieta del sujeto, así como el modo y tiempo de administración, ritmo de excreción, combinación de fármacos y la gravedad del estado particular para el sujeto que experimenta la terapia.

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o estados para los que son

útiles los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento. Estos otros fármacos pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad comúnmente usados para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto o composición proporcionados en el presente documento. Cuando un compuesto o composición proporcionado en el presente documento es usado de forma simultánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga estos otros fármacos además del compuesto o composición proporcionado en el presente documento. Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen donde contienen también uno o más principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto o composición proporcionado en el presente documento. Los agentes activos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo: terapias que retardan el progreso de un fallo cardíaco o infra-regulan la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir la remodelación cardíaca (por ejemplo, inhibidores de ACE, bloqueantes de receptores de angiotensina (ARB), bloqueantes β , antagonistas de receptores de aldosterona o inhibidores endopeptidasa neural); terapias que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (por ejemplo, agentes inotrópicos positivos como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de fosfodiesterasa milrinona); y terapias que reducen la precarga cardíaca (por ejemplo, diuréticos como furosemida), o la carga posterior (vaso dilatadores de cualquier clase que incluyen, pero no se limita a, bloqueantes de canales de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de renina o moduladores de miosina de músculos lisos). La relación en peso del compuesto proporcionado en el presente documento respecto al segundo principio activo se puede hacer variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno.

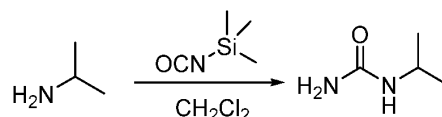
VI. Ejemplos

Abreviaturas:

ac: acuoso
 BBr³: tribromuro de boro
 CH₂Cl₂: diclorometano
 CH₃CN: acetonitrilo
 CH₃OH: metanol
 DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo
 DIEA: diisopropil-etilamina
 DMF: dimetilformamida
 DMSO: dimetil-sufóxido
 equiv.: equivalentes
 Et₃N: trietilamina
 Et₂O: dietil-éter
 EtOH: etanol
 FeSO₄: sulfato ferroso
 h: hora u horas
 HCl: cloruro de hidrógeno
 H₂O: agua
 K₂CO₃: carbonato de potasio
 KHSO₄: bisulfato de potasio
 KNCO: isocianato de potasio
 LiBr: bromuro de litio
 MgSO₄: sulfato de magnesio
 ml: mililitro
 MW: microondas (reacción hecha en un reactor de microondas)
 NaCl: cloruro de sodio
 NaH: hidruro de sodio
 NaHCO₃: bicarbonato de sodio
 NaOEt: etóxido de sodio
 NaOH: hidróxido de sodio
 NaOMe: metóxido de sodio
 Na₂SO₄: sulfato de sodio
 NH₄Cl: cloruro de amonio
 NMP: n-metil-pirrolidinona
 pH: -log [H⁺]
 POCl₃: tricloruro de fosforilo
 PPTS: p-toluenosulfonato de piridinio
 RP-HPLC: cromatografía líquida a presión elevada de fase inversa
 TA: temperatura ambiente
 SEMCl: cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
 TEBAC: cloruro de trietilbencilamonio

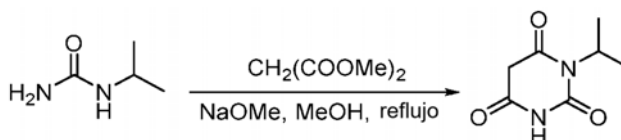
TFA: ácido trifluoroacético
 THF: tetrahidrofurano
 TLC: cromatografía de capa fina

5 Ejemplo 1. Preparación de (S)-3-isopropil-6-((1-feniletil) amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



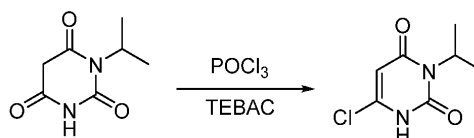
10 **Compuesto 1.1. Isopropilurea.** A una solución agitada de isopropilamina (15,3 g, 0,258 moles, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (200 ml) bajo argón a 200 °C se añadió gota a gota isocianato de trimetilsililo (30 g, 0,26 moles, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota CH₃OH (100 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas (h) a temperatura ambiente y seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó a partir de CH₃OH:Et₂O (1:20) para proporcionar 15,4 g (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 103 (M+H)⁺.

15



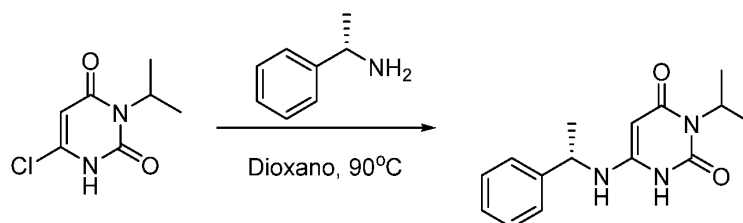
20 **Compuesto 1.2. Ácido 1-isopropil-barbitúrico.** A una solución agitada de **1.1** (14,4 g, 0,14 moles, 1,00 equiv.) en CH₃OH (500 ml) se añadieron malonato de dimetilo (19,55 g, 1,148 moles, 1,05 equiv.) y metóxido de sodio (18,9 g, 0,35 moles, 2,50 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente y seguidamente a 0 °C, el pH se ajustó cuidadosamente a 3 usando HCl concentrado acuoso. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en EtOH (200 ml) y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1) como eluyente para producir 16,8 g (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 171 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 11,19 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

25



30 **Compuesto 1.3. 6-cloro-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía compuesto **1.2** (114 g, 66,99 mmol, 1,00 equiv.) bajo argón se añadieron cloruro de trietilbenzilamonio (21,3 g, 93,51 mmol, 1,40 equiv.) y POCl₃ (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) seguido de adición lenta de H₂O (100 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con H₂O (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (1:1) como eluyente para producir 5,12 g (40 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,22 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

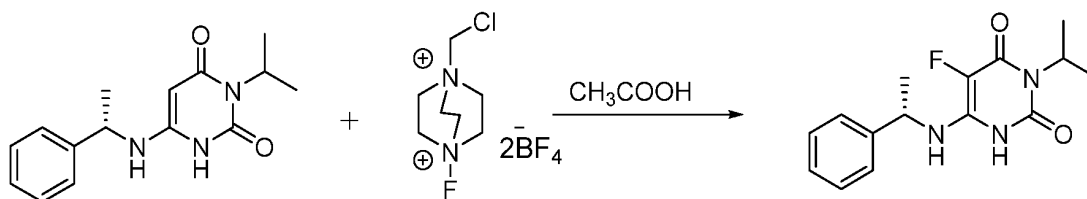
35



40 **Compuesto 1. (S)-3-Isopropil-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A una solución de 6-cloro-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**1.3**, 1,0 g, 5,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió (S)-α-metilbenzilamina (Sigma-Aldrich, 1,43 g, 11,7 mmol, 2,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Después de enfriar

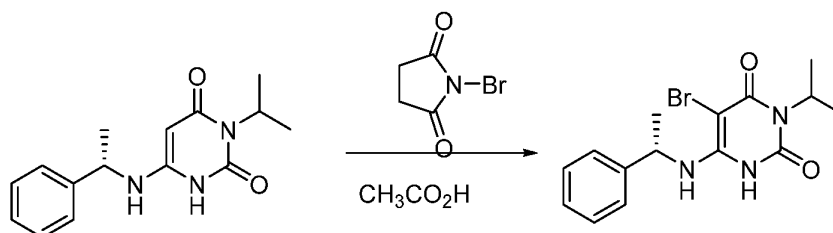
a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (70 ml) y se lavó con HCl acuoso 1N (2x50 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó Na₂SO₄ anhidro y seguidamente se concentró bajo presión reducida hasta la mitad del volumen original para producir un precipitado. Se añadió hexano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano (20 ml) y se secó para producir 1,0 g (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 274 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 9,77 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,31 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,24 (m, 6H). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,39-7,20 (m, 5H), 5,01 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,36 (m, 6H).

10 Ejemplo 2. Preparación de (S)-5-fluoro-3-isopropil-6-((1-fenilet)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2).



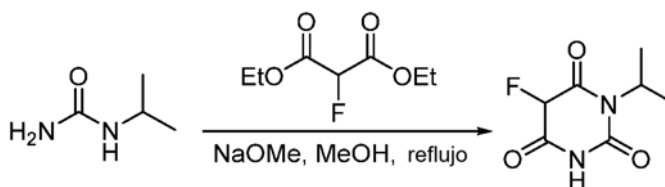
15 A una solución de **1** (80 mg, 0,293 mmol) en ácido acético (2,0 ml) se añadió selectflúor (104 mg, 0,293 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, se eluyó con 0-50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 6 mg (7 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 292 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,36-7,24 (m, 5H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 1,54 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,39 (m, 6H).

20 Ejemplo de referencia 3. Preparación de (S)-5-bromo-3-isopropil-6-((1-fenilet)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3).



25 A una solución de **1** (55 mg, 0,201 mmol) en ácido acético (1,0 ml) se añadió N-bromosuccinamida (35 mg, 0,196 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 52 mg (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 352. 354 (M+H, modelo de bromo)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,96 (s a, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 5,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,45-1,39 (m, 6H).

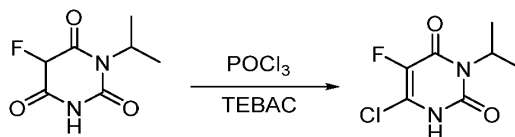
30 Ejemplo 4. Preparación de (S)-6-((1-(3-Clorofenil)etil)amino)-5-fluoro-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



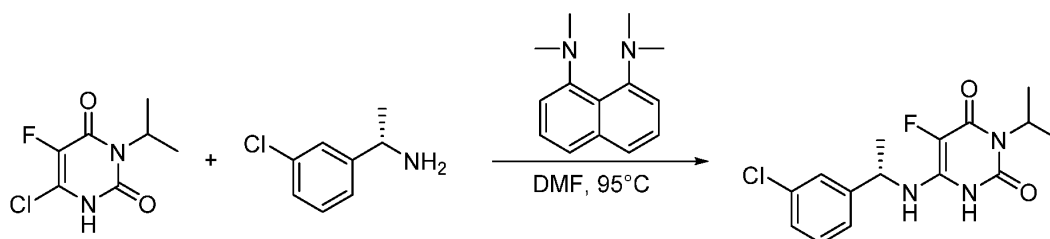
35 **Compuesto 4.1. 5-Fluoro-1-isopropilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona.** A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía una solución de **1.1** (1,31 g, 0,013 moles, 1,00 equiv.) en CH₃OH (15 ml) se añadieron fluoromalonato de dietilo (2,41 g, 0,014 moles, 1,05 equiv.) y metóxido de sodio (1,74 g, 0,032 moles, 2,50 equiv.). El matraz de la reacción se equipó con un condensador de reflujo y se agitó durante 4 h en un baño de aceite calentado a 85 °C. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una adición cuidadosa de HCl concentrado, ajustando a pH= 2 con la adición de HCl concentrado en exceso. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se secó durante 18 h bajo alto vacío para proporcionar 2,65 g del compuesto del título (98 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃):

40

δ ppm 5,53 (d, J = 24,0 Hz, 1H), 4,91 (m, 2H), 1,46 (m, 6H).

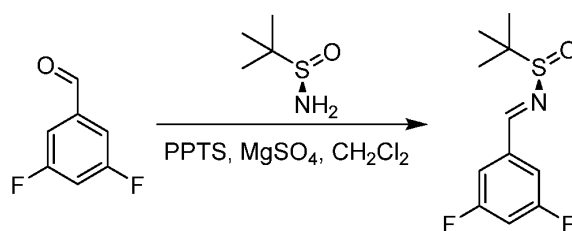


5 **Compuesto 4.2. 6-Cloro-5-fluoro-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con condensador a reflujo que contenía **4.1** (2,65 g, 0,014 mmol, 1,00 equiv.) se añadieron cloruro de trietilbencilamonio (4,50 g, 0,019 mmol, 1,40 equiv) y POCl₃ (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 50 °C y seguidamente se concentró a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). Se añadió agua (50 ml) lentamente y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó una segunda vez con H₂O (100 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 30 % de EtOAc en hexanos) para producir 2,67 g (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 5,19-5,05 (m, 2H), 1,48 (d, J=7,04 Hz, 6H).



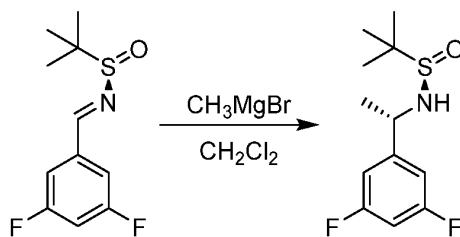
15 **Compuesto 4. (S)-6-((1-(3-Clorofenil)etil)amino)-5-fluoro-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A una solución de **4.2** (150 mg, 0,70 mmol, 1 equiv) en DMF (2 ml) contenida en un recipiente a presión de paredes pesadas se añadió (S)-3-cloro- α -metilbencilamina (150 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv) y una esponja de protones (190 mg, 0,90 moles, 1,25 equiv). El recipiente a presión se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 3 h por detrás de un protector de explosiones. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC preparativa utilizando un dispositivo Shimadzu, Prominence LC-20AP sistema equipado con una columna Phenomenex Gemini-NX C18 (eluyendo con 10-90 % de CH₃CN/H₂O en 30 minutos, 20 ml/min (que contenían ambos 0,1 % de TFA)). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 30 mg (13 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES⁺) 326 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,47 (s a, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (m, 6H).

30 Ejemplo 5. Preparación de (S)-6-((1-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



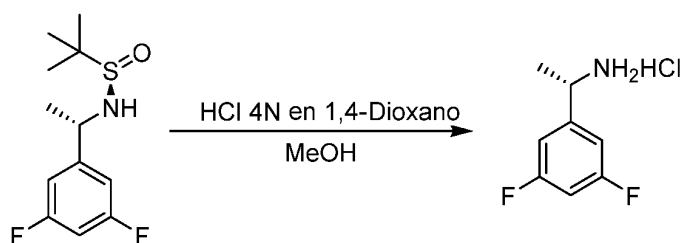
35 **Compuesto 5.1. ((R,E)-N-(3,5-difluorobenzilidene)-2-metilpropano-2-sulfonamida.** A una solución de 3,5-difluorobenzaldehído (1,00 g, 7,04 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,089 g, 0,35 mmol, 0,05 equiv), (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,852 g, 7,03 mmol, 1,00 equiv) y MgSO₄ (4,2 g, 35,00 mmol, 5,00 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 20 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 500 mg (29 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

40



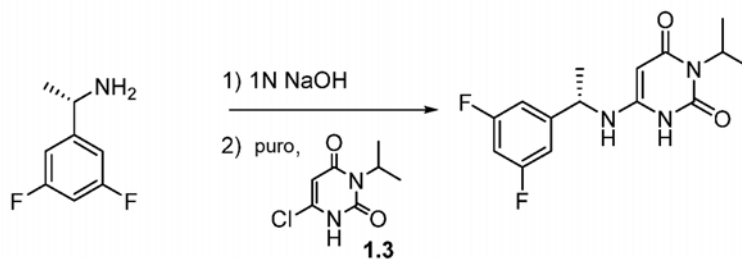
5 **Compuesto 5.2. (R)-N-((S)-1-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida.** Se añadió gota a gota bromuro de metil-magnesio (5,17 ml, 3M, 2,00 equiv) a una solución de **5.1** (1,9 g, 7,75 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (50 ml) a -48 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 noche. La reacción se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1,3 g (64 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,92-6,81 (m, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 9H).

10



15 **Compuesto 5.3. Clorhidrato de (S)-1-(3,5-Difluorofenil)etan-1-amina.** A una solución de **5.2** (1,3 g, 4,97 mmol, 1,00 equiv) en CH₃OH (10 ml) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (2,67 ml, 2,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH₃OH (3 ml) y se añadió Et₂O (300 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar 0,80 g (83 %) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ ppm 6,98-6,83 (m, 3H), 4,45-4,38 (m, 1H), 1,51-1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

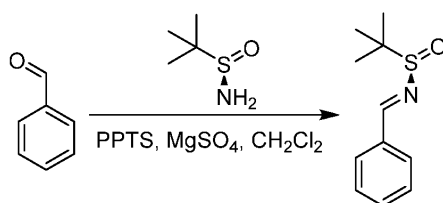
20



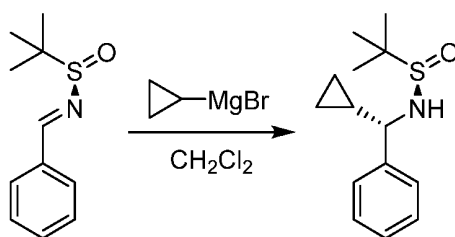
25 **Compuesto 5. (S)-6-((1-(3,5-Difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** Se disolvió compuesto **5.3** (50 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv) en NaOH 1N (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C. Después de 1 h, la mezcla se extrajo con EtOAc (5x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante y el compuesto 1.3 (35,6 mg, 0,19 mmol, 0,60 equiv) se combinaron. La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h, seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC preparativa para proporcionar 28 mg (29 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES⁺) 310 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 3H), 6,54 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

30

Ejemplo 6. Preparación de (S)-6-((ciclopropil(fenil)metil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

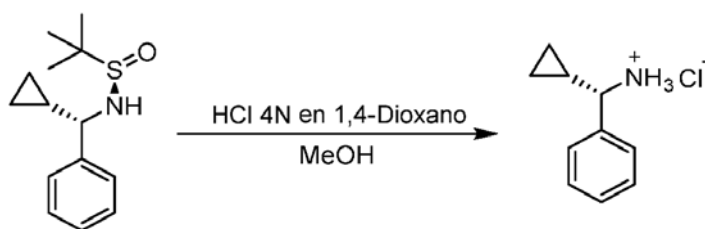


5 **Compuesto 6.1. (R,E)-N-benzilideno-2-metilpropano-2-sulfinamida.** El compuesto del título se preparó de la misma manera que **5.1** con la excepción de que se usó benzaldehído (5,0 g, 47,12 mmol, 1,00 equiv) en lugar de 3,5-difluorobenzaldehído para proporcionar 2,8 g (28 %) del compuesto del título. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).

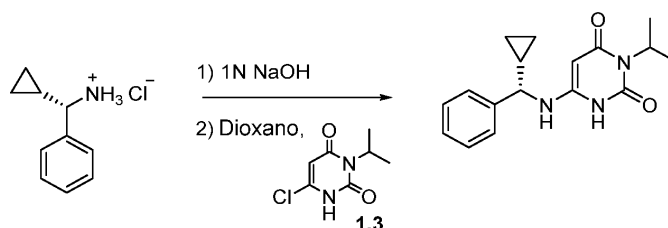


10 **Compuesto 6.2. (S)-N-((S)-Ciclopropil(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.** El compuesto del título se preparó usando un protocolo similar al usado para la preparación de **5.2** con la excepción de que usaron **6.1** (1,0 g, 4,78 mmol, 1,00 equiv) y bromuro de ciclopropil-magnesio (9,6 ml, 1M, 2,00 equiv) en lugar de **5.1** y bromuro de metil-magnesio para proporcionar 0,5 g (35 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-} \text{d}_6$): δ ppm 7,36-7,23 (m, 5H), 3,67-3,51 (m, 2H), 1,31 (m, 10H), 0,85-0,15 (m, 4H).

15



20 **Compuesto 6.3. Clorhidrato de (S)-Ciclopropil(fenil)metanamina.** El compuesto del título se preparó usando un protocolo similar al usado para la preparación de **5.3** con la excepción de que usó **6.2** (500 mg, 1,69 mmol, 1,00 equiv) en lugar de **5.2** para proporcionar 220 mg (88 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 7,37-7,31 (m, 5H), 3,53 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H), 0,75-0,55 (m, 1H), 0,53-0,31 (m, 2H), 0,25-0,15 (m, 1H).

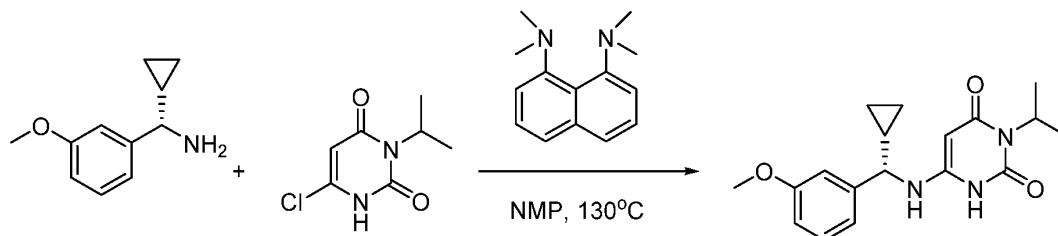


25 **Compuesto 6. (S)-6-((Ciclopropil(fenil)metil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al usado para la preparación de **5** con la excepción de que se usó **6.3** (200 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv) en lugar de **5.3** y se utilizó 1,4-dioxano como disolvente. Después de una concentración bajo presión reducida, purificación usando una HPLC quiral (columna Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-4, 2,12*25,5 μm) con una mezcla isocrática de EtOH:hexano (1:4) como eluyente se proporcionaron 22 mg (5 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES $^+$) 300 (M+H) $^+$. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-} \text{d}_6$) δ ppm 9,82 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 7,25-7,32 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 1,27

30

(m, 6H), 1,57 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,56-0,32 (m, 2H).

Ejemplo 7. Preparación de (S)-6-((ciclopropil(3-metoxifenil)metil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



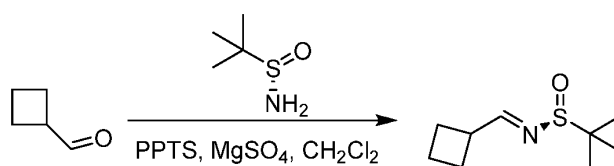
5

10

15

Una solución de 6-cloro-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**1,3**, 50 mg, 0,265 mmol), (S)-ciclopropil-(3-metoxifenil)metilamina (Sigma-Aldrich, 104 mg, 0,587 mmol) y esponja de protones (85 mg, 0,397 mmol) en NMP (0,5 ml) se agitó a 130 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante RP-HPLC preparativa (sistema Shimadzu, Prominence LC-20AP equipado con una columna Phenomenex Gemini-NX C18) eluyendo con 20-90 % de CH₃CN en H₂O (que contenían ambos 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían compuesto puro se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 10 mg (11 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES⁺) 330 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,26 (t, J = 7,8 Hz, H), 6,92-6,79 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,23-1,13 (m, 1H), 0,68-0,60 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 1H), 0,50-0,42 (m, 1H), 0,41-0,34 (m, 1H).

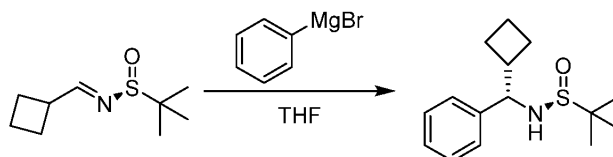
Ejemplo 8. Preparación de (S)-6-((ciclobutil(fenil)metil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



20

25

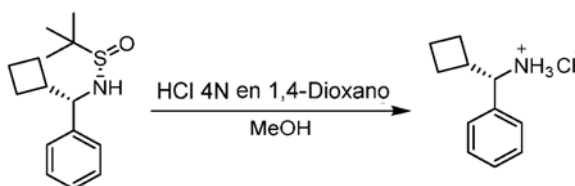
Compuesto 8.1. (S,E)-N-(ciclobutilmetileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida. A una solución de ciclobutano carbaldehído (1,0 g, 11,89 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadieron p-toluenosulfonato de piridinio (0,143 g, 0,57 mmol, 0,05 equiv), (S)-(-)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,22 g, 10,07 mmol, 0,85 equiv) y sulfato de magnesio (7,14 g, 59,32 mmol, 5,00 equiv). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 30 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 2,0 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 4H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).



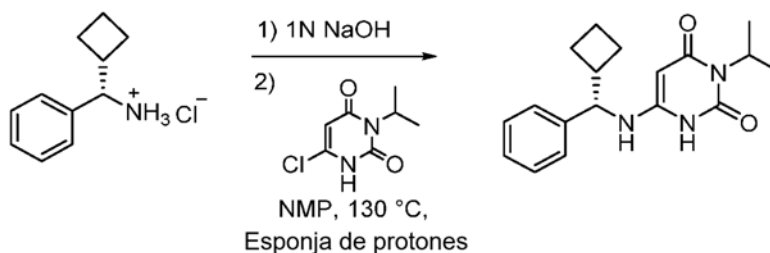
30

35

Compuesto 8.2. (S)-N-((S)-ciclobutil(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. Se añadió gota a gota bromuro de fenil-magnesio (3M en Et₂O, 15,3 ml, 2,00 equiv) a una solución de **8.1** (4,3 g, 22,96 mmol, 1,00 equiv) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 65 °C. Seguidamente se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5,8 g (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,21 (m, 5H), 4,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H), 1,95-1,60 (m, 6H), 1,14 (s, 9H).

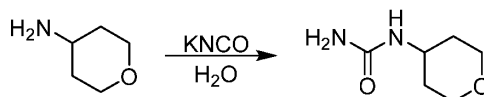


5 **Compuesto 8.3. Clorhidrato de (S)-ciclobutil(fenil)metanamina.** El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al usado para la preparación **5.3** excepto que se usó **8.2** (5,8 g, 0,022 moles, 1,00 equiv) en lugar de **5.2** para proporcionar 3,20 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, D_2O): δ ppm 7,36-7,28 (m, 5H), 4,18 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 5H).

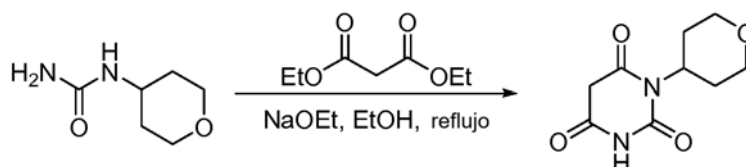


10 **Compuesto 8. (S)-6-((Ciclobutil(fenil)metil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** Se disolvió el compuesto **8.3** (0,200 g, 1,24 mmol, 1,00 equiv) en NaOH 1N (10 ml) y se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en NMP y se combinó con **1.3** y esponja de protones y se calentó como se describió para la preparación de **7**. El compuesto del título (35 mg, 9 %) se aisló en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 5H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 9. Preparación de (S)-6-((1-feniletil)amino)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

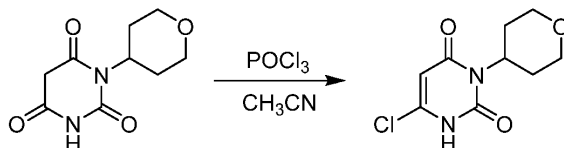


20 **Compuesto 9.1. 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)urea.** Una mezcla de tetrahydro-2H-piran-4-amina (5,0 g, 49,4 mmol, 1,0 equiv) e isocianato de potasio (4,0 g, 49,5 mmol, 1,0 equiv) se llevó a reflujo en H_2O (50 ml) durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaCl en exceso para ayudar a saturar la capa acuosa. El precipitado se aisló por filtración para proporcionar el producto deseado (1,28 g, 8,88 mmol). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3x15 ml) y seguidamente se concentró y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (3x100 ml). El sólido resultante se puso en suspensión en $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc}$ 1:4 (100 ml) y se filtró un total de cuatro veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se combinaron con el precipitado aislado para proporcionar 5,01 g (70 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 145 (M+H) $^+$. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,85 (dt, J = 11, 6,3,6 Hz, 2H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,38 (td, J = 11,4, 2,2 Hz, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H).



35 **Compuesto 9.2. 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona.** Se disolvió compuesto **9.1** (2,8 g, 19,4 mmol) en EtOH (30 ml) y malonato de dietilo (2,45 ml, 21,4 mmol, 1,1 equiv) y se añadió NaOEt (7,55 ml, 23,3 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó a 85 °C durante una noche y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y se añadió KHSO_4 en exceso para saturar la capa acuosa. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 anhidro, se

filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, 0-25 % de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 1,57 g de una mezcla que contenía el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL/EM: m/z (ES-) 211 (M-H)⁻.

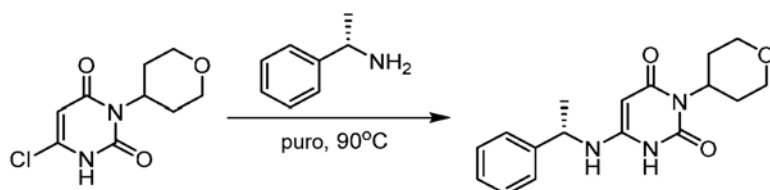


5

Compuesto 9.3. 6-cloro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A una solución de **9.2** (1,57 g, 7,4 mmol, 1 equiv) en CH₃CN (15 ml) se añadió POCl₃ (0,551 ml, 5,9 mmol, 0,8 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió una parte alícuota adicional de POCl₃ (0,4 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadieron partes alícuotas adicionales de POCl₃ (0,4 equiv) después de 3 h y 5 h de agitación a 80 °C. La mezcla de reacción seguidamente se agitó a 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se removió con Et₂O (15 ml) y se sometió a decantación. El residuo resultante se aclaró con Et₂O (15 ml) y se sedimentó hasta que el Et₂O se sedimentó transparente. El residuo resultante se puso cuidadosamente en suspensión en CH₃OH (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener una mezcla de material de partida y el compuesto del título (~85 % puro, 1,6 g). CL/EM: m/z (ES-) 229 (M-H)⁻.

10

15



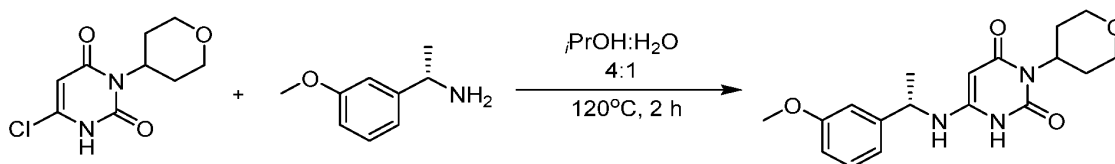
20

25

Compuesto 9. (S)-6-((1-feniletíl)amino)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. Una mezcla de **9.3** (0,15 g, 0,65 mmol, 1 equiv) y (S)-(-)- α -metilbencilamina (470 mg, 3,88 mmol, 6,0 equiv) se agitó durante una noche a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC preparativa (0-40 % de CH₃CN en H₂O en 30 minutos) seguido de una segunda purificación en una placa de TLC preparativa (200 μ m) (7 % de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 23 mg (11 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 316 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,23 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,31-7,17 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,56-4,43 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,28 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,63-2,39 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,35-1,16 (m, 2H).

Ejemplo 10. Preparación de (S)-6-((1-(3-metoxifenil)etil)amino)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (10).

30

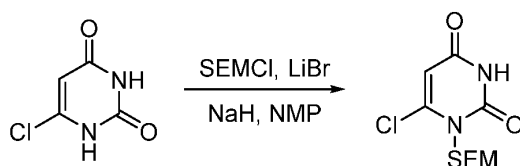


35

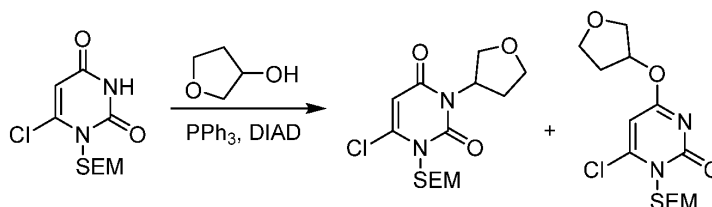
40

A una solución de **9.3** (0,58 g, 0,25 mmol) en una mezcla de 2-propanol y H₂O (4:1, 1 ml) se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)-etilamina (0,113 g, 0,75 mmol, 3,0 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió en CH₃OH y se filtró. El filtrado se purificó mediante RP-HPLC preparativa (20-100 % de CH₃CN en H₂O en 40 minutos a 25 ml/minuto) para proporcionar 18 mg (21 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES+) 346 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 8,1 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (m, 2H).

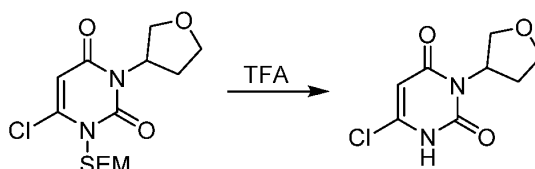
Ejemplo 11. Preparación de 6-(((S)-1-feniletíl)amino)-3-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



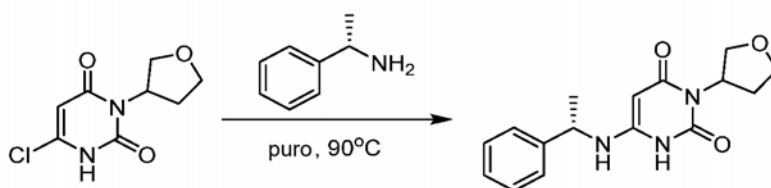
5 **Compuesto 11.1. 6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A una mezcla de 6-cloro-uracilo (3,0 g, 20,47 mmol, 1,00 equiv) y LiBr (1,78 g, 20,5 mmol, 1,00 equiv) en NMP (70 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,82 g, 20,5 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se añadió lentamente cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (3,75 g, 22,5 mmol, 1,1 equiv) a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y seguidamente se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo reducida para proporcionar 3,2 g (57 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 299 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,00-8,80 (s a, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,01 (s, 9H).



15 **Compuesto 11.2. 6-cloro-3-(tetrahidrofuran-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A una solución de 11.1 (277 mg, 1,0 mmol, 1,00 equiv), 3-hidroxitetrahidrofurano (106 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv) y trifetilfosfina (320 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv) en THF (7,5 ml) a 0 °C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,240 g, 1,2 mmol, 1,2 equiv) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC preparativa (2-100 % de CH₃CN en H₂O) con 0,1 % de tampón de ácido fórmico en 40 minutos a 25 ml/min, para proporcionar 102 mg (29 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 347 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,92 (s, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 0,95 (t, 2H), 0,01 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 160,7, 150,7, 145,6, 102,0, 74,8, 68,7, 67,9, 67,5, 51,9, 28,7, 18,0, 0,0.



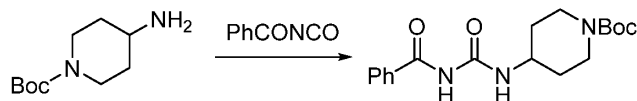
20 **Compuesto 11.3. 6-cloro-3-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** Se disolvió compuesto 11.2 (0,50 g, 1,4 mmol, 1,0 equiv) en ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 30 minutos y seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC preparativa (10 % de CH₃CN en H₂O en 40 minutos a 25 ml/minuto para proporcionar 300 mg (96 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 217 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 5,90 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,01 (m, 1H).



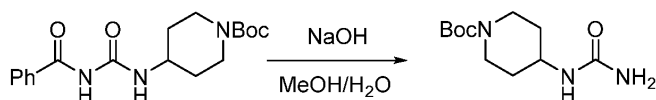
35 **Compuesto 11. 6-(((S)-1-feniletil)amino)-3-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** El compuesto del

título se preparó usando un procedimiento similar al usado para la preparación de **9** excepto que se usó **11.3** (22 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv) en lugar de **9.3** para proporcionar 15 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 302 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,50 (1H), 7,50-7,20 (m, 5H), 5,90 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,45-2,10 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

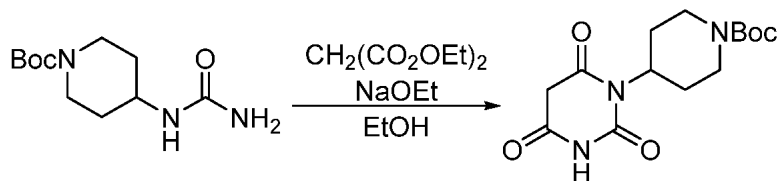
Ejemplo 12. Preparación de (S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-6-(1-feniletilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



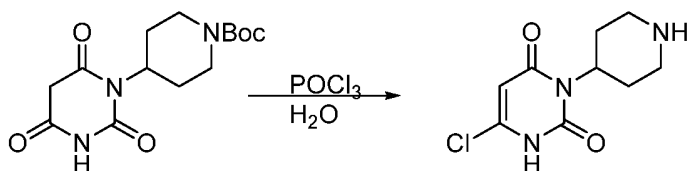
Compuesto 12.1. 4-(3-Benzoilureido)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de isocianato de benzoilo (4,8 g, 32,6 mmol) en CH₂Cl₂ (180 ml) a 0 °C se añadió 4-amino-1-N-boc-piperidina (6,0 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró. El residuo se trató Et₂O (100 ml). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para producir 5,70 g (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 337 (M+H)⁺.



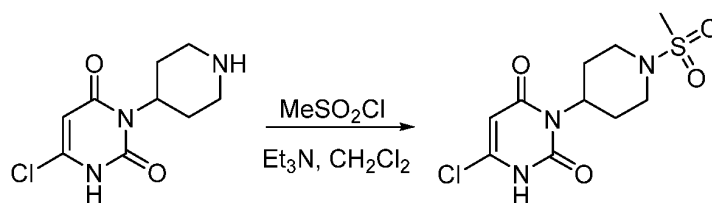
Compuesto 12.2. 4-Ureidopiperidino-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de **12.1** (5,60 g, 16,1 mmol) en CH₃OH (70 ml) y H₂O (70 ml) se añadió hidróxido de sodio (11,6 g, 290 mmol) por partes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se llevó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para separar CH₃OH. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó para producir 3,2 g (82 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 266 (M+Na)⁺.



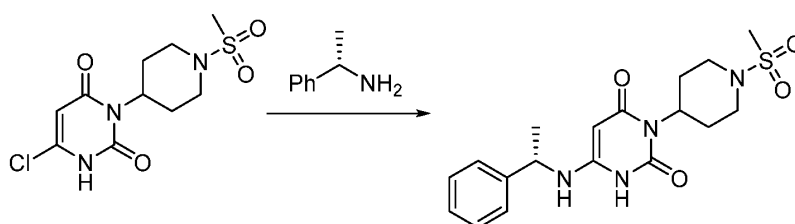
Compuesto 12.3. 4-(2,4,6-Trioxo-tetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla de **12.2** (3,63 g, 14,9 mmol), malonato de dietilo (2,6 ml, 16,5 mmol, 1,1 equiv) y etanol anhidro (60 ml) se añadió NaOEt (21 % en EtOH, 6,6 ml, 17,7 mmol, 1,2 equiv). La mezcla se llevó a reflujo durante 14 h y se concentró. El residuo se recogió en H₂O (15 ml) y se lavó con EtOAc (2x30 ml). La capa acuosa se separó y se ajustó a pH = 5 con HCl concentrado. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó para proporcionar 3,70 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES+) 334 (M+Na)⁺.



Compuesto 12.4. 6-cloro-3-(piperidin-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A una mezcla de **12.3** (2,55 g, 8,19 mmol) y POCl₃ (10 ml, 100,65 mmol) se añadió H₂O (0,41 ml, 22,78 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 120 °C durante 30 minutos y seguidamente se concentró. El residuo se recogió cuidadosamente en agua con hielo (20 g). A la mezcla se añadió K₂CO₃ (~8,0 g) por partes hasta que el pH era ~7. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (20 ml) y EtOAc (50 ml). El material resultante se secó para producir 1,45 g (77 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES+) 230 (M+H)⁺.

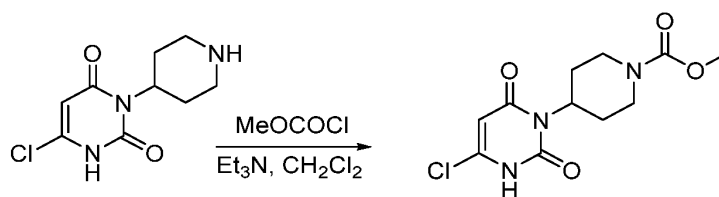


Compuesto 12.5. 6-Cloro-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A una mezcla de **12.4** (380 mg, 1,65 mmol, 1,0 equiv) y CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió Et_3N (0,70 ml, 4,95 mmol, 3 equiv) y cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 2,5 mmol, 1,5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y seguidamente inactivó con H_2O (3 ml) para producir un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (3x3 ml). El filtrado se concentró hasta ~1,5 ml. La filtración de un segundo precipitado estuvo seguida de un lavado con H_2O (2x1 ml) y CH_2Cl_2 (3x2 ml). Los precipitados se combinaron para proporcionar 320 mg (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES+) 308 (M+H)⁺.

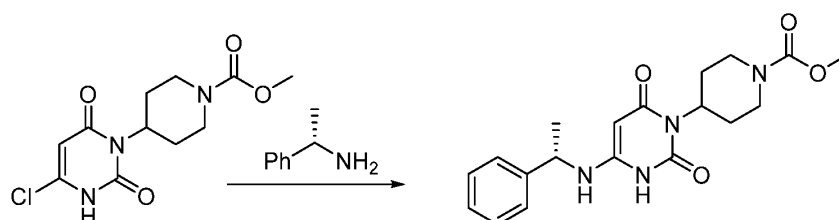


Compuesto 12. (S)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-6-(1-feniletilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. Una mezcla de **12.5** (20 mg, 0,065 mmol) y (S)- α -metilbencilamina (180 mg, 1,5 mmol, 23 equiv) se agitó a 125 °C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se disolvió en CH_3OH y se filtró. El filtrado se purificó usando RP-HPLC preparativa eluyendo con un gradiente lineal de 20 % a 100 % de CH_3CN en H_2O (tampón de ácido fórmico al 0,1 %) durante 40 minutos para proporcionar 16 mg (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES+) 393 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9,40 (s a, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 13. Preparación de (S)-4-(2,6-dioxo-4-(1-feniletilamino)-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)piperidino-1-carboxilato de metilo.

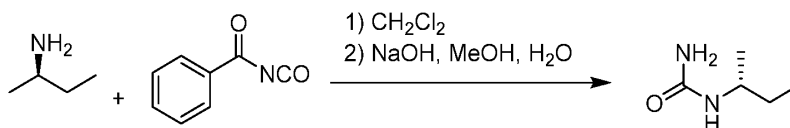


Compuesto 13.1. 4-(4-Cloro-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)piperidino-1-carboxilato de metilo. A una mezcla de **12.4** (115 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv) y CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió Et_3N (0,14 ml, 1,5 mmol, 3,0 equiv) seguido de cloroformiato de metilo (95 mg, 1,0 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (8 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml), H_2O (1 ml), salmuera (1 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró para producir 105 mg (73 %) de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES+) 288 (M+H)⁺.

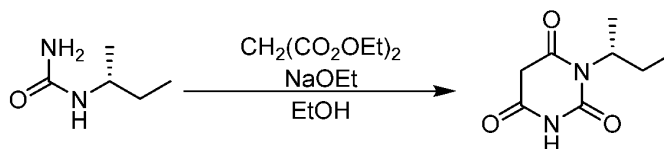


Compuesto 13. (S)-4-(2,6-dioxo-4-(1-feniletilamino)-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)piperidino-1-carboxilato de metilo. Una mezcla de **13.1** (58 mg, 0,20 mmol) y (S)- α -metilbencilamina (240 mg, 1,5 mmol) se agitó a 120 °C durante 0,5 h. El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al usado para la preparación de **9** para proporcionar 40 mg (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES+) 373 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,29-7,15 (m, 5H), 5,75 (s a, 1), 4,80 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

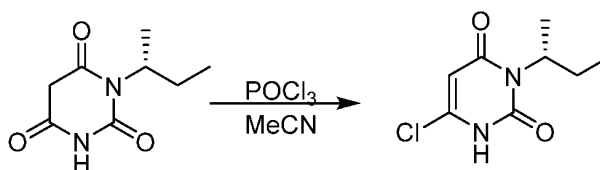
Ejemplo 14. Preparación de 3-(R)-sec-butil-6-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



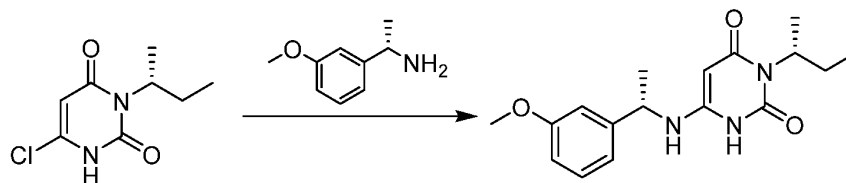
Compuesto 14.1. (R)-1-sec-butilurea. Se disolvió isocianato de benzoilo (5,36 g, 36,5 mmol, 1,05 equiv) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño con hielo. Se añadió cuidadosamente (R)-butan-2-amina (2,54 g, 34,7 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (10 ml) mientras se agitaba. La mezcla se dejó agitar durante 3 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se estimó completada, la mezcla se concentró. El residuo se puso en suspensión en Et₂O (20 ml) y se filtró. El sólido se recogió en una mezcla 1:1 de CH₃OH y H₂O (200 ml) seguido de la adición de NaOH (6,9 g, 174 mmol, 5 equiv). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El CH₃OH se evaporó de la solución y el precipitado resultante (1,66 g, 39 %) se recogió. CL/EM: m/z (ES+) 117 (M+H)⁺.



Compuesto 14.2. (R)-1-sec-butilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona. Se disolvió compuesto **14.1** (1,66 g, 14,3 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (10 ml) y se añadieron malonato de dietilo (1,8 ml, 15,7 mmol, 1,1 equiv) y NaOEt (5,6 ml, 17,1 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y seguidamente se separó EtOH por evaporación. Se añadió KHSO₄ (exceso) para saturar la capa acuosa que seguidamente se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron para producir 1,6 g (61 %) del compuesto del título en forma de un residuo en bruto que se usó sin purificación adicional. CL/EM: m/z (ES-) 183 (M-H)⁻.

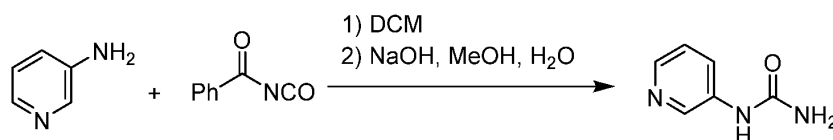


Compuesto 14.3. (R)-3-sec-butil-6-cloropirimidin-2,4(1H,3H)-diona. Una mezcla de **14.2** (1,6 g, 8,7 mmol, 1 equiv) y POCl₃ (648 μ l, 7,0 mmol, 0,8 equiv) en CH₃CN (10 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Se añadió POCl₃ adicional (0,8 equiv) y se agitó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó cuidadosamente con CH₃OH (10 ml), se agitó durante 30 minutos y se purificó con HPLC de fase normal, 0-25 % de CH₃OH/CH₂Cl₂ seguido de barrido con CH₃OH. El producto y el material de partida se eluyeron conjuntamente. La mezcla se concentró, el residuo se recogió en CH₃CN (10 ml) y se añadió POCl₃ (648 μ l). La reacción se agitó a 90 °C durante 3 h y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se inactivó cuidadosamente con CH₃OH (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase normal con condiciones previas, se concentró y se secó al vacío para producir 450 mg (32 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. CL/EM: m/z (ES-) 201 (M-H)⁻.

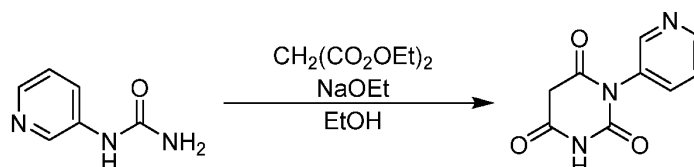


Compuesto 14. 3(R)-sec-butil-6-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. Una mezcla de **14.3** (150 mg, 0,74 mmol, 1,0 equiv) en (S)-1-(3-metoxifenil)etanamina pura (400 μ l) se agitó durante una noche a 90 °C. La reacción se purificó usando RP-HPLC preparativa en un sistema Agilent con un gradiente de 0-40 % de CH₃CN en H₂O durante 45 minutos para producir 13 mg (6 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco apagado. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,79 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

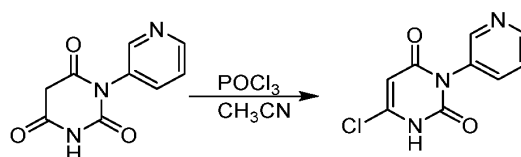
Ejemplo 15. Preparación de (S)-6-(1-feniletilamino)-3-(piridin-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



Compuesto 15.1. 1-(piridin-3-il)urea. Se recogió isocianato de benzoilo (3,28 g, 22,3 mmol, 1,05 equiv) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se enfrió a -100 °C. Se añadió piridin-3-amina (2 g, 21,2 mmol, 1 equiv) por partes mientras se agitaba. La mezcla se dejó agitar durante 3 h a temperatura ambiente. Después de que la reacción se estimó completada, se concentró y se recogió en una mezcla 1:1 de CH₃OH y H₂O (100 ml) seguido de la adición de NaOH (4,25 g, 106,3 mmol, 5 equiv). La reacción se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se sometió a destilación azeotrópica tres veces con tolueno. Se añadió una mezcla de 10 % de CH₃OH en EtOAc (100 ml) al sólido y se agitó durante 10 minutos seguido de filtración. El sólido se puso en suspensión y se filtró dos veces adicionales. Los filtrados combinados se filtraron una vez más para separar cualesquiera sólidos que pasaran a través del filtro y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc (5 ml) y se secó al vacío para producir 3,5 g de material en bruto (sólido blanco apagado) que se utilizó sin purificación adicional. CL/EM: m/z (ES⁺) 138 (M+H)⁺.

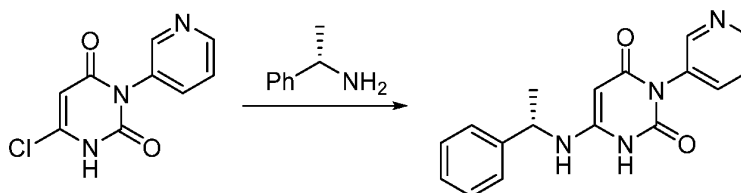


Compuesto 15.2. 1-(piridin-3-il)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona. Se recogió compuesto **15.1** (3,0 g, 21,8 mmol, 1,0 equiv) en EtOH (20 ml) seguido de la adición de malonato de dietilo (2,75 ml, 24,1 mmol, 1,1 equiv) y NaOEt (8,5 ml, 26,3 mmol, 1,2 equiv). La reacción se agitó a 85 °C durante una noche y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (100 ml) seguido de una adición cuidadosa de bicarbonato de sodio (8 g). La mezcla resultante se lavó tres veces con EtOAc. La capa acuosa se concentró hasta 50 ml y se añadió CH₃OH (150 ml). El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-25 % CH₃OH/CH₂Cl₂) para proporcionar 1,70 g (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillento claro. CL/EM: m/z (ES⁺) 206 (M+H)⁺.



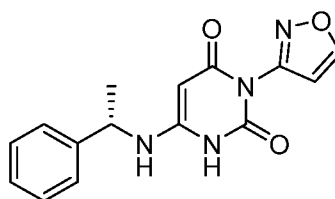
Compuesto 15.3. 6-cloro-3-(piridin-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. Una mezcla de **15.2** (700 mg, 3,41 mmol, 1,0 equiv) y POCl₃ (255 μ l, 2,7 mmol, 0,8 equiv) en CH₃CN (10 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Se añadió POC₃ adicional

(0,8 equiv) y se continuó la agitación a 90 °C durante 2 h. Se añadió POCl₃ adicional (1,6 equiv) seguido de una adición cuidadosa de H₂O (150 µl, 2,5 equiv). La reacción se agitó durante una noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido se lavó cuidadosamente con CH₃OH (1 ml). Se añadió acetato de etilo al filtrado y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo vacío para producir 230 mg (30 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillento claro. CL/EM: m/z (ES+) 224 (M+H)⁺.



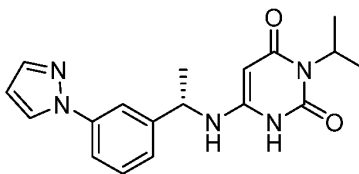
Compuesto 15. (S)-6-(1-feniletilamino)-3-(piridin-3-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. Una mezcla de **15.3** (100 mg, 0,45 mmol, 1 equiv) en (S)-(-)-α-metilbencilamina pura (500 µl) se agitó durante una noche a 100 °C. Después de enfriar, la reacción se purificó usando RP-HPLC preparativa en un sistema Agilent con un gradiente de 0-40 % de CH₃CN en H₂O durante 45 minutos, seguido de una segunda purificación en una placa de TLC preparatoria (2.000 µm) con 7 % de CH₃OH/CH₂Cl₂ para producir 39,5 mg (28 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 309 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,15 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 16. Preparación de (S)-3-(Isoxazol-3-il)-6-(1-feniletilamino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**16**).



El compuesto del título se preparó usando procedimientos similares a los usados para la preparación de compuesto **15** con la excepción de que se usó isoxazol-3-amina en lugar de piridin-3-amina. CL/EM: m/z (ES+) 299 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,9 Hz, 4H), 7,28 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,74-4,52 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 17. Preparación de (S)-6-((1-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**17**).

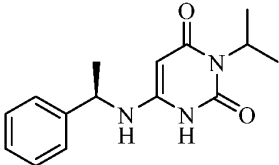
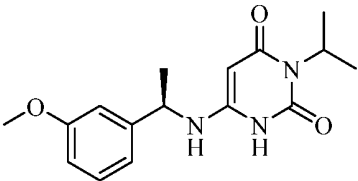
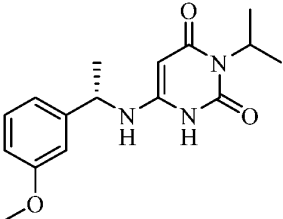
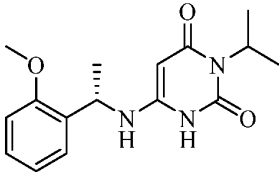
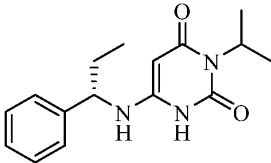
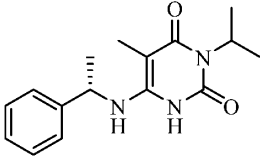


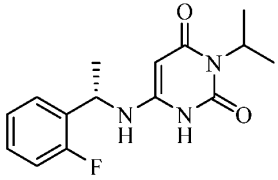
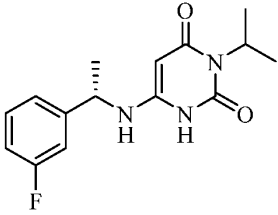
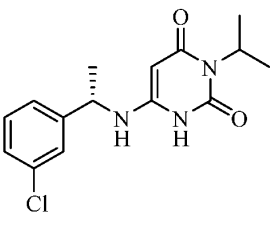
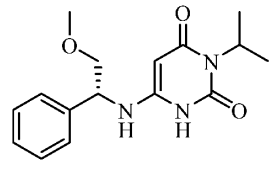
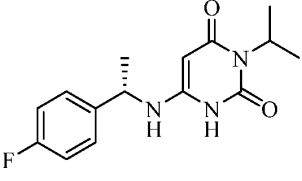
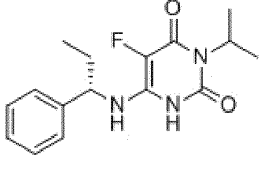
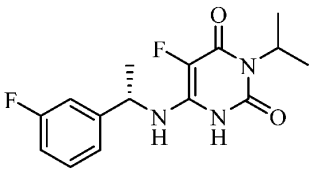
El compuesto del título se preparó mediante acoplamiento de Ullman (P.E. Fanta. "The Ullmann Synthesis of Biaryls". *Synthesis*, 1974, 9-21) de **35** con 1H-pirazol en presencia de yoduro de cobre, carbonato de cesio y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina. CL/EM: m/z (ES+) 340 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (m, 6H).

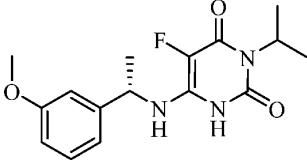
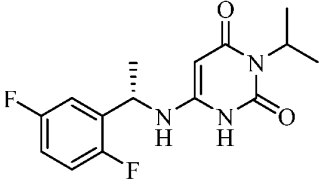
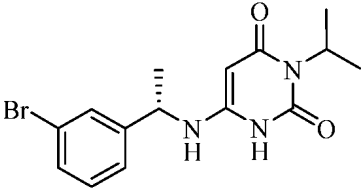
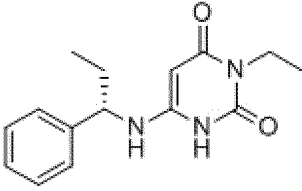
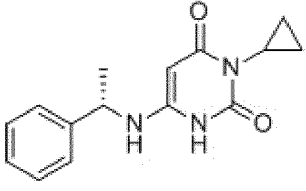
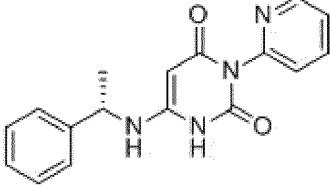
Ejemplo 18. Preparación de compuestos de pirimidina diona adicionales

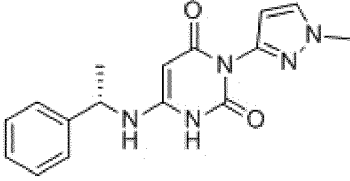
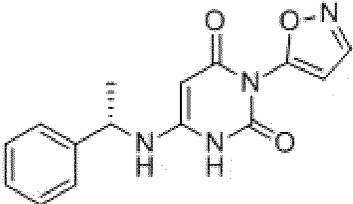
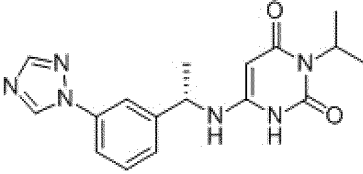
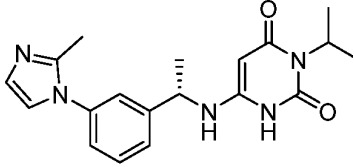
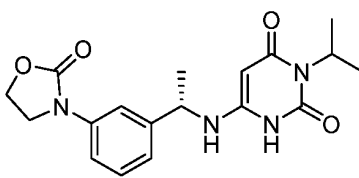
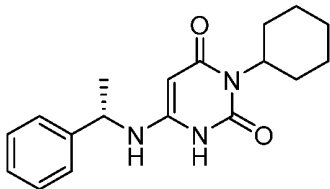
Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon según los Ejemplos anteriormente descritos. En la Tabla 1, los compuestos 19R, 20R, 25, 36, 44, 46 y 47 son compuestos de referencia.

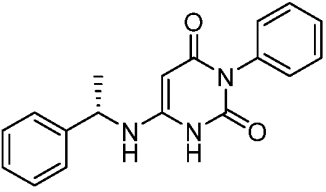
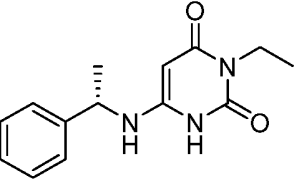
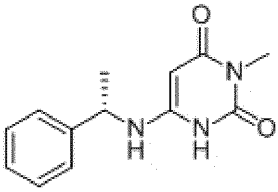
Tabla 1. Compuestos y datos analíticos

Estructura	n.º de compuesto ---- Ejemplo de ref.	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">19R ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">274 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,42 - 7,22 (m, 5H), 5,06 - 4,94 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">20R ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 10,39 (s a, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 3H), 5,31 (s a, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 - 1,38 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">21 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H).
	<p style="text-align: center;">22 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,29 - 7,17 (m, 1 H), 7,00 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 5,05 - 4,97 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,80 - 4,74 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,45 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 1,38 - 1,34 (m, 6 H).
	<p style="text-align: center;">24 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">288 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,76 (s a, 1H), 7,41 - 7,13 (m, 5H), 6,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,83 - 1,58 (m, 2H), 1,35 - 1,10 (m, 6H), 0,83 (m, 3H).
	<p style="text-align: center;">25 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">288 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7,46 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,08 (s a, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,46 (m, 3H), 1,29 (m, 6H).

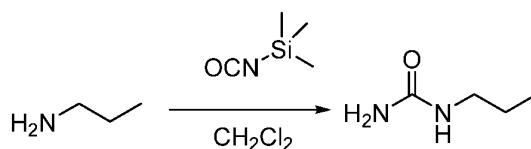
Estructura	n.º de compuesto ---- Ejemplo de ref.	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">26 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 10,45 (s a, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 5,13 (dt, J = 13,8, 7,0 Hz, 1H), 4,99 (s a, 1H), 4,74 - 4,63 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">27 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 10,28 (s a, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 - 1,37 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">28 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">308 (M+H)⁺</p> ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,50 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H).
	<p style="text-align: center;">29 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,38-7,26 (m, 5H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 7,4, 3,9Hz, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,36 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">30 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,34 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,07 - 4,95 (m, 1H), 4,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,37 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">31 ---- 4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">306 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,70 (s a, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 5H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 1,88 (dq, J = 14,3, 7,0 Hz, 2H), 1,45 (m, 6H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">32 ---- 4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,89 (s a, 1 H), 7,40 - 7,29 (m, 1 H), 7,13 - 6,95 (m, 3 H), 5,12 (m, 1 H), 5,02 - 4,87 (m, 1 H), 4,82 - 4,69 (m, 1 H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,42 (m, 6 H),

Estructura	n.º de compuesto ---- Ejemplo de ref.	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">33 ---- 4 & 5</p>	<p style="text-align: center;">322 (M+H)⁺</p> <p>¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,50 (s a, 1H), 7,30 (dd, J = 9,00, 7,83 Hz, 1H), 6,93-6,90 (m, 3H), 5,19 - 5,04 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">34 ---- 6</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> <p>¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,74 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 1,49 - 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28 - 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">35 ---- 6</p>	<p style="text-align: center;">352 (M+H)⁺</p> <p>¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 6,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,88 (m, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">36 ---- 1 & 5</p>	<p style="text-align: center;">274 (M+H)⁺</p> <p>¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,96 (s a, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">37 ---- 1 & 5</p>	<p style="text-align: center;">272 (M+H)⁺</p> <p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">38 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">309 (M+H)⁺</p> <p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,92 (s, 1H), 8,57 - 8,42 (m, 1H), 7,85 (ddd, J = 7,8, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 5H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 4,67 - 4,52 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>

Estructura	n.º de compuesto ---- Ejemplo de ref.	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">39 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">312 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 5H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">40 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">299 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 4H), 7,31 – 7,04 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">41 ---- 17</p>	<p style="text-align: center;">341 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 10,42 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">42 ---- 17</p>	<p style="text-align: center;">354 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,44 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 9,2 Hz, 6H).
	<p style="text-align: center;">43 ---- 17</p>	<p style="text-align: center;">359 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,61 (bs, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,69 – 4,43 (m, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">44 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">314 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,28 - 7,13 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,20 - 1,08 (m, 1H).

Estructura	n.º de compuesto ---- Ejemplo de ref.	Peso observado y/o ¹ H RMN
	45 ---- 15	308 (M+H) ⁺ ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,43 - 7,17 (m, 6H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
	46 ---- 15	260 (M+H) ⁺ ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,81 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
	47 ---- 15	246 (M+H) ⁺ ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,02 (s, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,52 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,97 (s, 3H) 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

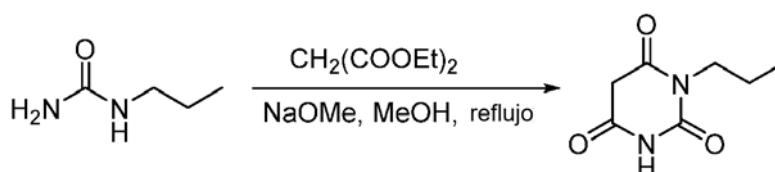
Ejemplo 48. Preparación de (S)-6-((1-feniletil)amino)-3-propilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



5

Compuesto 48.1. 1-propilurea. A una solución agitada de Na-propilamina (2,15 g, 36,5 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (35 ml) a 0 °C se añadió gota a gota isocianato de trimetilsililo (4,94 g (pureza de 85 %), 36,5 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y seguidamente se enfrió a 0 °C. La mezcla enfriada se inactivó mediante la adición gota a gota de CH₃OH (10 ml) y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se puso en suspensión en Et₂O (30 ml) y se filtró. El sólido se lavó adicionalmente con Et₂O (30 ml) y se secó para proporcionar 2,0 g (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

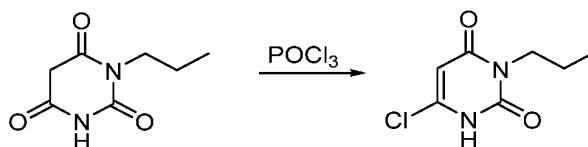
10



Compuesto 48.2. 1-Propilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona. A **48.1** (600 mg, 5,88 mmol, 1,0 equiv) en CH₃OH (1 ml) se añadió malonato de dietilo (960 mg, 6,0 mmol, 1,02 equiv) y metóxido de sodio (1 ml, 25 % de NaOCH₃ en CH₃OH en peso). La mezcla de reacción se calentó en el reactor de microondas a 130 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y la mezcla se ajustó cuidadosamente a pH= 3 con HCl concentrado. Las partes volátiles se separaron y se añadió H₂O (10 ml). El sólido se precipitó y se filtró. Se lavó adicionalmente con H₂O adicional (10 ml) y se secó para proporcionar

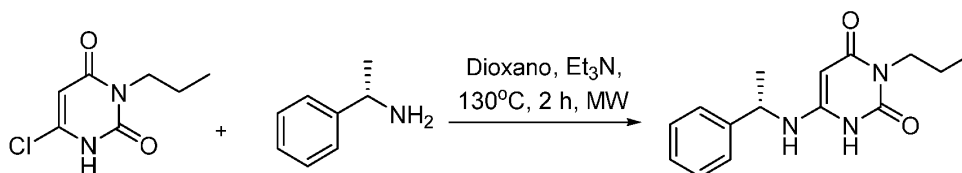
15

560 mg (56 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.



5 **Compuesto 48.3. 6-Cloro-3-propilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** Se añadieron compuesto **48.2** (560 mg, 3,30 mmol) y POCl₃ (2 ml) a un recipiente a presión de paredes pesadas que posteriormente se cerró herméticamente. La solución resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 50 minutos detrás una protección para explosiones. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se añadió CH₂Cl₂ (30 ml) que seguidamente se separó bajo presión reducida. La adición y evaporación de CH₂Cl₂ (30 ml) se realizó una vez adicional y seguidamente el residuo resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml). A la capa orgánica se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las capas se separaron y las fases orgánicas se lavaron adicionalmente con H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, utilizando 10 % de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar 160 mg (26 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

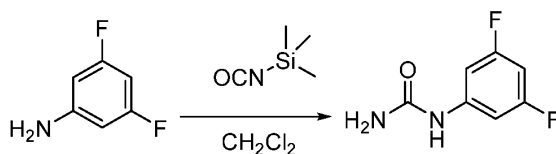
15



20 **Compuesto 48. (S)-6-((1-feniletil)amino)-3-propilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A **48.3** (160 mg, 0,85 mmol, 1,0 equiv) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añadió Et₃N (200 µl) y (S)-α-metilbencilamina (235 mg, 1,94 mmol, 2,3 equiv). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo resultante se trató con una mezcla 8:3 de H₂O:CH₃CN que dio lugar a una precipitación. El sólido se filtró y se lavó sucesivamente con H₂O (10 ml) y EtOAc (10 ml). El sólido se secó para proporcionar 67 mg (29 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 274 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,92 (s a, 1H), 7,36-7,22 (m, 5H), 6,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,54 (dd, J = 8,0, 6,9 Hz, 2H), 1,42-1,36 (m, 5H), 0,76 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

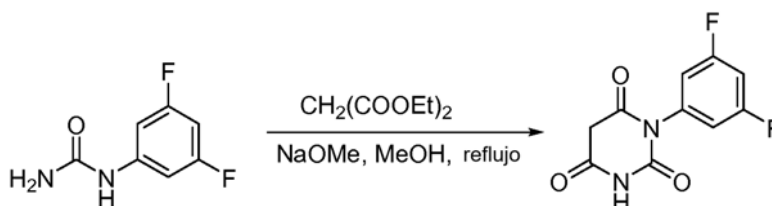
25

Ejemplo 49. Preparación de (S)-3-(3,5-difluorofenil)-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

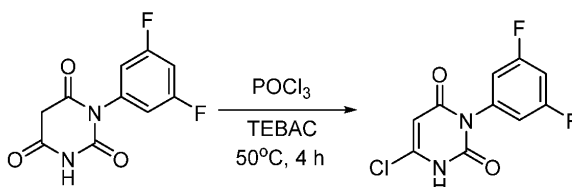


30 **Compuesto 49.1. 1-(3,5-difluorofenil)urea.** A una solución agitada del 3,5-difluoroanilina (4,0 g, 31 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (50 ml) bajo argón a temperatura ambiente se añadió gota a gota isocianato de trimetilsililo (3,56 g, 30,90 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 1 noche y se inactivó mediante la adición gota a gota de CH₃OH (50 ml). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con CHCl₃/CH₃OH (10:1 a 7:1)) para producir 2,0 g (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,96 (s, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 1H), 6,07 (s a, 2H).

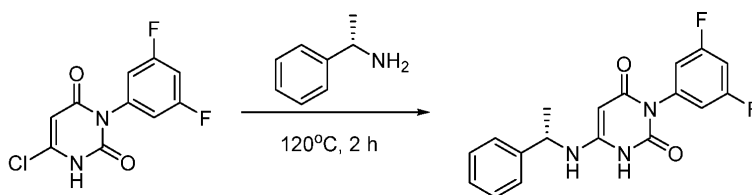
35



Compuesto 49.2. 1-(3,5-Difluorofenil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona. A una solución agitada de **49.1** (1,6 g, 0,0093 moles, 1,1 equiv) en CH₃OH (20 ml) se añadió malonato de dietilo (1,4 g, 0,0087 moles, 1,0 equiv) y metóxido de sodio (1,25 g, 0,0231 moles, 2,7 equiv). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 65 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó cuidadosamente a 5 usando HCl acuoso 1N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se lavó con CH₃OH (50 ml) y el sólido resultante se aisló por filtración para proporcionar 700 mg (31 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 3,77 (s, 2H).

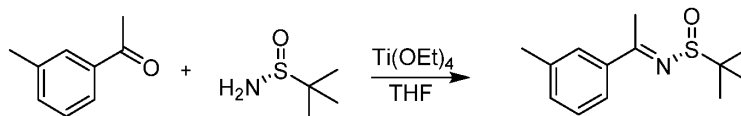


Compuesto 49.3. 6-Cloro-3-(3,5-difluorofenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml bajo argón que contenía **49.2** (740 mg, 3,08 mmol, 1,00 equiv) se añadieron cloruro de trietilbencilamonio (840 mg, 1,20 equiv) y POCl₃ (3 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a 50 °C. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua/hielo (20 ml). El pH de la solución se ajustó a 5 con hidróxido de sodio 2N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Esto dio lugar a 500 mg (en bruto) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,60 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,05 (s, 1H).

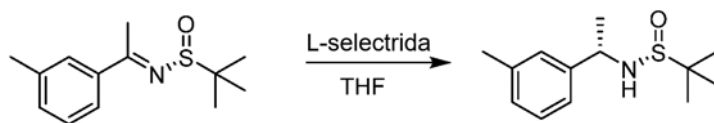


Compuesto 49. (S)-3-(3,5-difluorofenil)-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A **49.3** (200 mg, 0,77 mmol) se añadió (S)-α-metilbencilamina (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DMF (3 ml) y el producto en bruto (100 mg) se purificó mediante RP-HPLC con las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19x150 mm; fase móvil, H₂O con 0,05 % TFA y CH₃CN (40,0 % de CH₃CN a 90 % en 10 minutos). Esto dio lugar a 21,6 mg (8 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 344 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,25 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 4H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,59 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

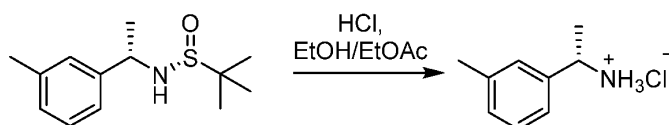
Ejemplo 50. Preparación de (S)-3-isopropil-6-((1-(m-tolil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



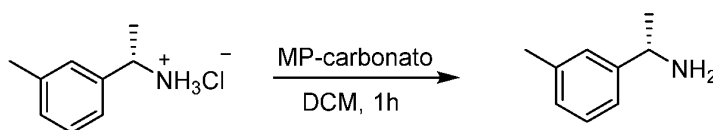
Compuesto 50.1. (R,E)-2-metil-N-(1-(m-tolil)etilideno)propano-2-sulfnamida. A una solución agitada de 1-(3-metilfenil)etanona (1,61 g, 12,0 mmol, 1,00 equiv) y (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfnamida (1,94 g, 14 mmol, 1,33 equiv) en THF (50 ml) se añadió Ti(OEt)₄ (3,19 g, 14 mmol, 1,17 equiv) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 60 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con 0-5 % de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 1,51 g (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 238 (M+H)⁺.



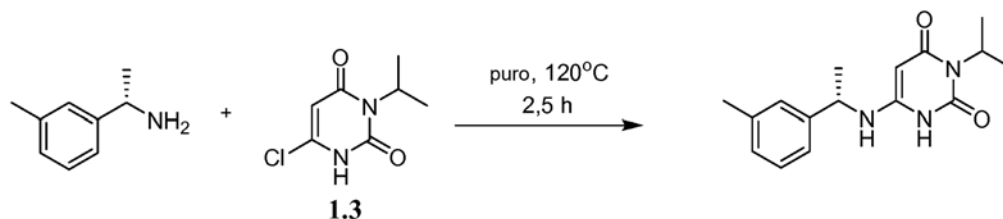
Compuesto 50.2. (R)-2-metil-N-((S)-1-(m-tolil)etil)propano-2-sulfonamida. A una solución de **50.1** (1,51 g, 6,37 mmol) en THF (30 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 se añadió L-selectrida (gota a gota, 10 ml, 1,0M en THF, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agitó durante 1 h y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, eluida con 0-5 % de CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar 0,85 g (56 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 240 (M+H)⁺.



Compuesto 50.3. Clorhidrato de (S)-1-(m-tolil)etan-1-amina. A etanol absoluto (10 ml) se añadió AcCl (1,5 ml, gota a gota). La mezcla se agitó durante 10 minutos y seguidamente se añadió **50.2** (0,85 g, 3,56 mmol) en EtOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró. El sólido resultante se puso en suspensión en Et_2O y se filtró. El sólido se lavó con Et_2O adicional y se secó para proporcionar 402 mg (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 136 (M+H)⁺.

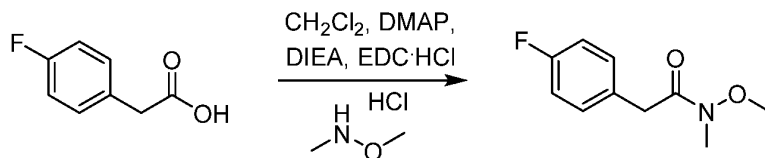


Compuesto 50.4. (S)-1-(m-tolil)etan-1-amina. A una solución agitada de **50.3** (205 mg, 1,20 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió MP-carbonato (1,0 g, 3,18 mmol/g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se filtró. Los gránulos sólidos se lavaron con 10 ml adicionales de CH_2Cl_2 y los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título que se extrajo sin purificación alguna.

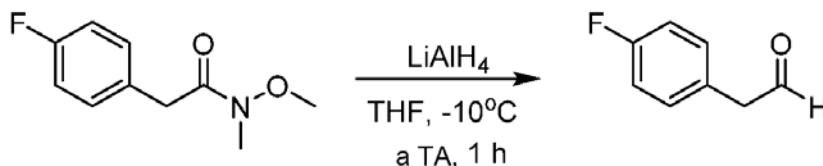


Compuesto 50. (S)-3-isopropil-6-((1-(m-tolil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A **50.4** (presumiblemente ~1,2 mmol de la reacción previa, 2,0 equiv) en un tubo de microondas de 0,5 a 2,0 ml se añadió compuesto **1.3** (110 mg, 0,59 mmol, 1,0 equiv). El tubo de microondas se cerró herméticamente y se calentó a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ por detrás de una protección para explosiones durante 2,5 h. Tras enfriar (a $\sim 60\text{ }^{\circ}\text{C}$), se añadió NMP (2,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se sometió a ultrasonidos y se calentó (a $\sim 60\text{ }^{\circ}\text{C}$) hasta que el sólido se disolvió completamente. La solución resultante se enfrió a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una mezcla 3:1 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5 ml). Precipitó un sólido y se recogió a través de filtración. El sólido beige claro se lavó posteriormente con H_2O y se secó para proporcionar 97 mg (57 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 288 (M+H)⁺. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9,73 (s a, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,42 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

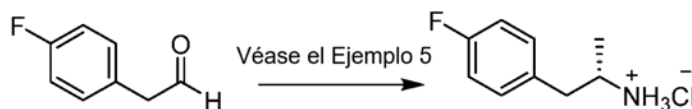
Ejemplo de referencia 51. Preparación de (S)-6-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



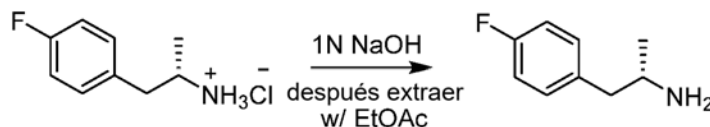
5 **Compuesto 51.1. 2-(4-fluorofenil)-N-metoxi-N-metilacetamida.** A una solución agitada de ácido 2-(4-fluorofenil)acético (15 g, 97,32 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (300 ml) se añadió cloruro de metoxi(metil)amina (11,1 g, 113,70 mmol, 1,20 equiv), 4-dimetilaminopiridina (12 g, 98,22 mmol, 1,00 equiv), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (28,2 g, 147,10 mmol, 1,50 equiv) y DIEA (37,5 g, 290,14 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y seguidamente se diluyó con EtOAc (150 ml). Las fases orgánicas se lavaron con HCl 1N acuoso (2x150 ml) y salmuera (2x150 ml). Seguidamente se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:3)). Esto dio lugar a 18 g (88 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,29-7,25 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).



15 **Compuesto 51.2. 2-(fluorofenil)acetaldehído.** A una solución agitada de **51.1** (3 g, 15,21 mmol, 1,00 equiv) en THF (60 ml) bajo argón a -10 °C se añadió LiAlH₄ (1,15 g, 30,30 mmol, 2,00 equiv) en varias tandas (CUIDADO... REACCIÓN EXOTÉRMICA). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de ser enfriada a -10 °C. La reacción se inactivó seguidamente mediante la adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). El sólido resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2,5 g (en bruto) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

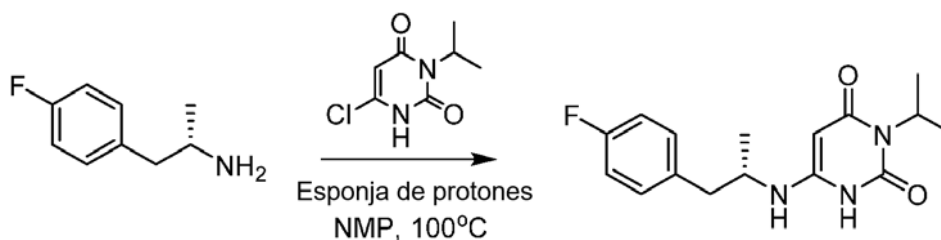


25 **Compuesto 51.3. Clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina.** El compuesto del título se sintetizó según los métodos descritos para la preparación de **5.3**, utilizando **51.2** en lugar 3,5-difluorobenzaldehído. CL/EM: m/z (ES+) 154 (M+H)⁺.



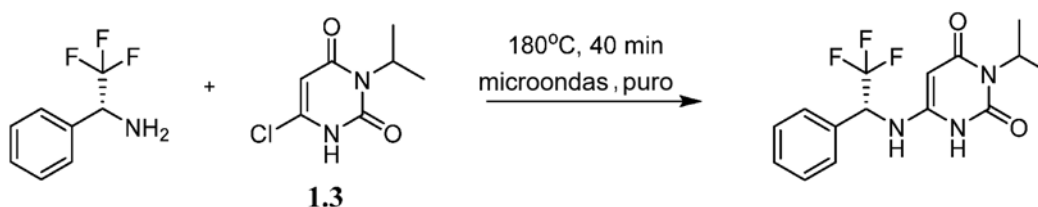
30 **Compuesto 51.4. (S)-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina.** A una solución acuosa de NaOH 1N (5 ml) se añadió **51.3** (300 mg, 1,59 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una hora a 25 °C. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir 160 mg (65 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 154 (M+H)⁺.

35



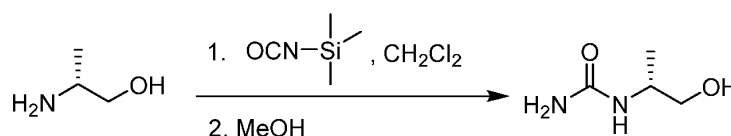
5 **Compuesto 51. (S)-6-((1-(4-fluorofenil)propan-2-il)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A una solución agitada de **51.4** (160 mg, 1,04 mmol, 2,00 equiv) en NMP (0,5 ml) se añadió **1.3** (99 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv) y esponja de protones (168 mg, 0,78 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo (100 mg) se purificó mediante RP-HPLC preparativa para proporcionar 30 mg (19 %) del compuesto del título en forma de un sólido gris. CL/EM: m/z (ES+) 306 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (s a, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 5,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 2,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

10 Ejemplo de referencia 52. Preparación de (R)-3-isopropil-6-((2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (52).

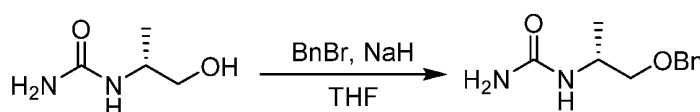


15 A un vial de microondas de 0,2-0,5 ml se añadió **1.3** (85 mg, 0,45 mmol) y (R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina (200 µl, en exceso). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y seguidamente se añadió NMP (1 ml) para disolver completamente el sólido. Seguidamente se añadió una mezcla 2:1 de H₂O/CH₃CN (6 ml) que dio lugar a una precipitación. El sólido se aisló por filtración, se aisló con H₂O y se secó para proporcionar 50 mg (34 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 328 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,79 (s a, 1H), 7,50-7,40 (m, 5H), 5,66-5,56 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 6H).

25 Ejemplo de referencia 53. Preparación de 3-((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)-6-(((S)-1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

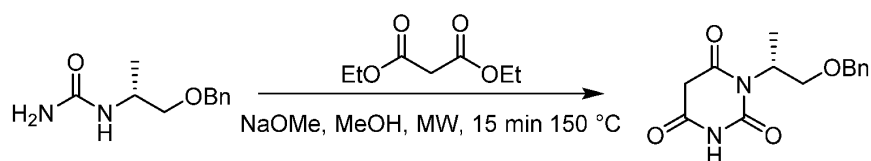


30 **Compuesto 53.1. (R)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)urea.** A una solución agitada de (R)-(-)-2-amino-1-propanol (0,65 g, 0,68 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (10 ml) bajo N₂ a 0 °C se añadió gota a gota isocianato de trimetilsililo (1,00 g, 8,68 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C se añadió gota a gota CH₃OH (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y seguidamente se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 99 %) en forma de un sólido blanco.

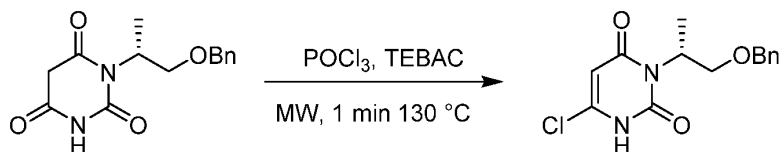


35 **Compuesto 53.2. (R)-1-(1-(benciloxi)propan-2-il)urea.** A una solución de hidruro de sodio (0,52 g, 13,2 mmol, 1,5

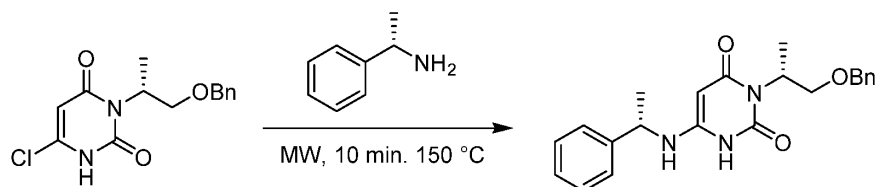
equiv) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió **53.1** (1,02 g, 1 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C bajo N₂ antes de que se añadiera bromuro de bencilo (1,03 ml, 8,67 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante una noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (3 ml) y se extrajo EtOAc (15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (10 % de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 510 mg (28 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 209 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,42 - 7,27 (m, 5H), 4,79 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (dd, J = 9,4. 3,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 9,2. 5,3 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H).



Compuesto 53.3. (R)-1-(1-(benziloxi)propan-2-il)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona. A un vial de microondas que contenía **53.2** (0,51 g, 2,42 mmol, 1 equiv) en CH₃OH (10 ml) se añadió malonato de dietilo (2,55 g, 2,55 mmol, 1,05 equiv) seguido de metóxido de sodio (solución al 25 % p en CH₃OH, 1,31 g, 6,06 mmol, 2,5 equiv). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 15 minutos a 150 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (2 ml) y el pH se ajustó a 3 con HCl concentrado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (5 % de CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 0,62 g (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 277 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,56 (q, J = 1,57 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

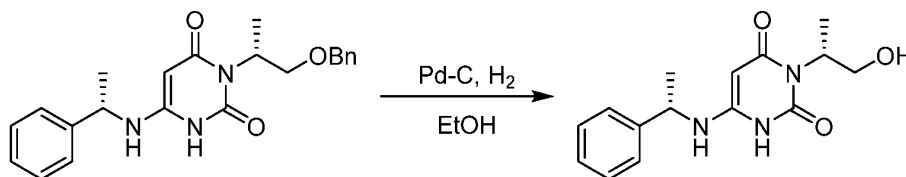


Compuesto 53.4. (R)-3-(1-(benziloxi)propan-2-il)-6-cloropirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A un vial de microondas que contenía **53.3** (0,25 g, 0,91 mmol, 1 equiv) se añadió cloruro de tribencilamonio (0,28 g, 1,26 mmol, 1,4 equiv) y POCl₃ (1 ml). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 1 minuto a 130 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió cuidadosamente agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 5 % CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar 150 mg (55 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 295 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,27 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 5,32- 5,21 (m, 2H), 4,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,0, 9,2 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H).



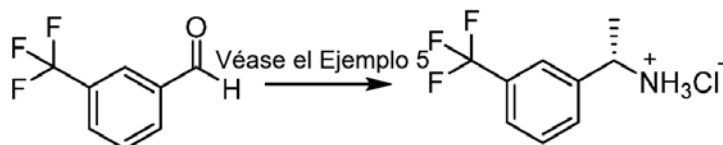
Compuesto 53.5. 3-((R)-1-(benziloxi)propan-2-il)-6-(((S)-1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A un vial de microondas que contenía (S)-α-metilbencilamina (1,5 ml) se añadió **53.4** (0,12 g, 0,42 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 10 minutos a 150 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de gel de sílice (10 % de CH₃OH en CH₂Cl) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con HCl al 10 % (5 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 150 mg (94 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 380 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,96 (s a 1H), 7,35-7,24 (m, 10H), 4,70 (s a 1H), 4,53-4,41 (m, 4H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 54. Preparación de 3-((R)-1-hidroxiopropan-2-il)-6-(((S)-1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (54).

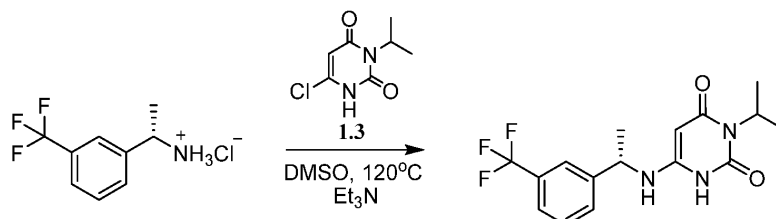


5 A una solución de **53** (0,10 g, 0,26 mmol, 1 equiv) en EtOH (2 ml) se añadió paladio sobre carbono (contenido de 10 % en peso (base seca), carbón activado con matriz, soporte húmedo, tipo Degussa, 0,025 g). El matraz de la reacción se purgó con nitrógeno y seguidamente se equipó con un balón de H_{2(g)}. La mezcla de reacción se sometió a vacío y seguidamente se rellenoó con H_{2(g)} este procedimiento de bombeo/purga se repitió tres veces y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después de purgar con nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se puso en suspensión en CH₃CN (2 ml) y el precipitado se aisló por filtración. El precipitado se disolvió en CH₂Cl₂:CH₃OH (1:1, 2 ml) y se filtró a través de un filtro de 25 mm de PTFE 2 μm y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 27 mg (35 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 290 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,67 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 5H), 5,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,70 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 55. Preparación de (S)-3-isopropil-6-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino) pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

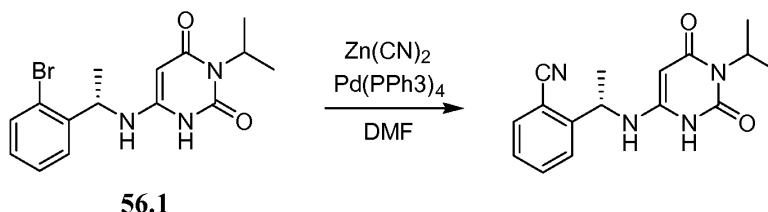


25 **Compuesto 55.1. Clorhidrato de (S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina.** El compuesto del título se sintetizó según los métodos descritos para la preparación de **5.3**, utilizando 3-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 3,5-difluorobenzaldehído.



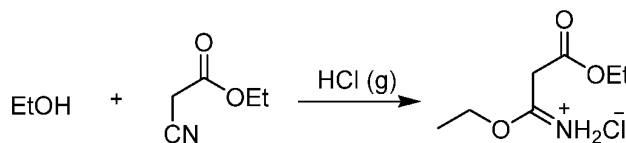
30 **Compuesto 55. (S)-3-isopropil-6-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino) pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A una solución agitada de **55.1** (59,8 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv) en DMSO (1,5 ml) bajo una atmósfera de argón inerte se añadió Et₃N (0,2 ml) y **1.3** (50 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 6 h a 120 °C en un baño de aceite. Después de enfriar, la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante (75 mg) se purificó mediante RP-HPLC preparativa para proporcionar 6,5 mg (7 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 342 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,20 (a, 1H), 6,02 (a, 1H), 4,96 (dt, J = 10,1. 5,1 Hz, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H).

Ejemplo 56. Preparación de (S)-3-isopropil-6-((1-(2-cyanofenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (56).

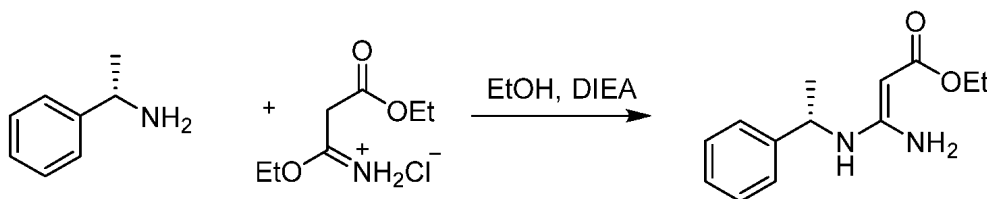


Se preparó el intermedio **56.1** usando procedimientos similares a los de la preparación del compuesto **35**, utilizando **1.3** y clorhidrato de (S)-1-(2-bromofenil)etan-1-amina (sintetizada a partir del correspondiente 2-bromobenzaldehído usando los métodos descritos para el Ejemplo **6.3**). A una solución agitada de **56.1** (40 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv) en DMF (2 ml) se añadió Zn(CN)₂ (20 mg, 0,17 mmol, 1,50 equiv) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (131 mg, 0,11 mmol, 0,20 equiv). PRECAUCIÓN: REACCIÓN QUE CONTIENE CIANURO. La solución resultante se agitó bajo una atmósfera de argón a 100 °C en un baño con aceite durante 2 h. Tras enfriar la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de FeSO₄ (5 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de FeSO₄ (2x20 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto (5 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna, Phenomenex Lux-2 5μ Cellulose-2, 30x150 mm; fase móvil, hexanos y EtOH (mantenida a 50 % de EtOH en 35 minutos); dando lugar a 2,1 mg (6 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 299 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃CN): δ ppm 8,59 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 5,09-4,94 (m, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,34-1,26 (m, 6H).

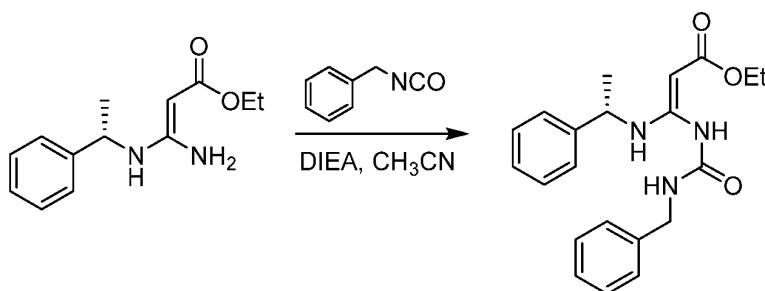
Ejemplo de referencia 57. Preparación de (S)-3-bencil-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



Compuesto 57.1. Cloruro de 3-etoxi-3-oxo-1-(1-etoxi)propan-1-iminio. A una solución agitada de cianoacetato de etilo (5,0 g, 44 mmol) en Et₂O anhidro (5 ml) se añadió EtOH absoluto (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se hizo burbujear gas de HCl durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El precipitado blanco que se formó se filtró y se lavó con Et₂O (40 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (6,99 g) en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 160 (M+H)⁺.

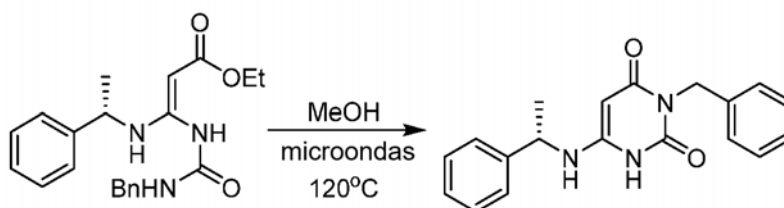


Compuesto 57.2. (S,E/Z)-3-amino-3-((1-feniletil)amino)acrilato de etilo. A una solución agitada de **57.1** (585 mg, 3,0 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió DIEA (0,8 ml) y (S)-α-metilbencilamina (290 mg, 2,4 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, eluyendo con CH₃OH en CH₂Cl₂ (0 a 10 %)) para proporcionar 0,57 g (98 %) del compuesto del título en forma de un aceite claro. Un análisis RMN puso de manifiesto que el producto era una mezcla de isómeros E/Z. CL/EM: m/z (ES+) 235 (M+H)⁺.



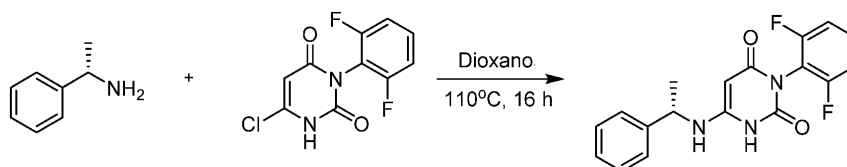
Compuesto 57.3. (S,Z)-3-(3-bencilureido)-3-((1-feniletíl)amino)acrilato de etilo.

- 5 Se ajustaron dos reacciones en paralelo y posteriormente se combinaron ya que ambas dieron lugar a la formación de un producto (por HPLC). En la primera reacción, se añadió isocianato de bencilo (150 μ l, 1,2 mmol) a una solución agitada de **57.2** (143 mg, 0,61 mmol) en CH₃CN (1 ml). Después de 10 minutos, se añadió DIEA (300 μ l). La reacción se agitó durante 10 minutos adicionales y se inactivó con H₂O (12 ml). Precipitó un sólido y se separó por filtración.
- 10 En la segunda reacción, se añadió isocianato de bencilo (150 μ l, 1,2 mmol) a una solución agitada de **57.2** (143 mg, 0,61 mmol) y DIEA (300 μ l) en CH₃CN (1 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (10 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (40 ml) y las capas se separaron. A la capa orgánica se añadió el filtrado de la primera reacción. Las capas se separaron y las fases orgánicas se concentraron para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.



- 15 **Compuesto 57. (S)-3-bencil-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** Se realizaron 2 reacciones y posteriormente se combinaron ya que ambas dieron lugar a la formación de un producto (por HPLC). La primera reacción utilizó 1/3 de **57.3** en bruto en CH₃OH (1 ml). Se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 10 minutos. Los 2/3 restantes de **57.3** en bruto en CH₃OH (2 ml) se calentaron en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, las reacciones se combinaron y el CH₃OH se separó bajo presión reducida. Se añadió una mezcla 50/50 de CH₃CN/H₂O con 0,1 % de TFA (5 ml) al residuo resultante. Precipitó un sólido y se filtró. El sólido marrón resultante se lavó con EtOAc para proporcionar 7 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 322 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,05 (s a, 1H), 7,35-7,31 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 6H), 6,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,52 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
- 20
- 25

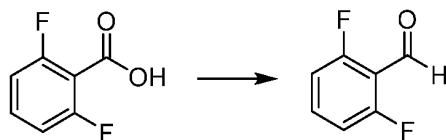
Ejemplo 58. Preparación de (S)-3-(2,6-difluorofenil)-6-((1-feniletíl)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**58**).



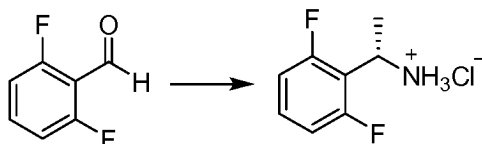
- 30 El compuesto del título se sintetizó según un procedimiento ligeramente modificado como se describió en el Ejemplo 50. En este caso, se utilizó 1,4-dioxano como disolvente y la reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa para proporcionar 19 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 344 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,44 (s a, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 7,34-7,16 (m, 3H), 6,91 (s a, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
- 35

Ejemplo 59. Preparación de (S)-6-((1-(2,6-difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

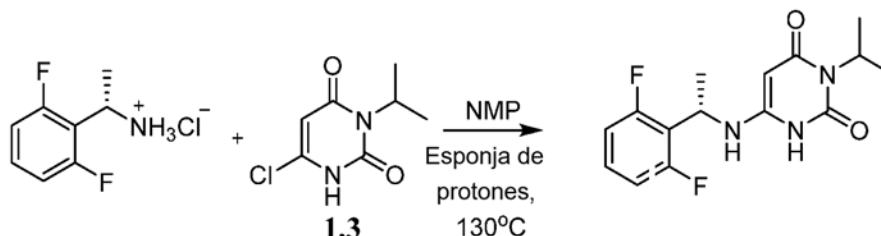
- 40



5 **Compuesto 59.1. 2,6-difluorobenzaldehído.** El compuesto del título se sintetizó según los métodos descritos para la preparación de 51.2. En este caso, se utilizó ácido 2,6-difluorobenzoico disponible en el comercio en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)acético.

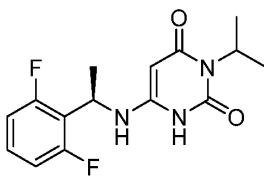


10 **Compuesto 59.2. Clorhidrato de (S)-1-(2,6-difluorofenil)etan-1-amina.** El compuesto del título se sintetizó según los métodos descritos para la preparación 5.3. En este caso se utilizó 59.1 en lugar de 3,5-difluorobenzaldehído.



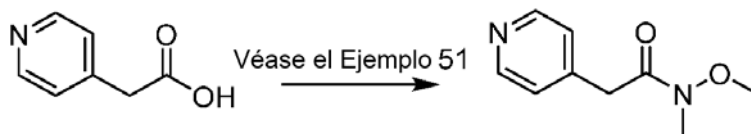
15 **Compuesto 59. (S)-6-((1-(2,6-difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** Se realizó la reacción de 59.1 con 1.3 de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 51. Sin embargo, en este caso la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 5 h. Un análisis de la mezcla de reacción a través de HPLC quiral puso de manifiesto cantidades no despreciables del enantiómero. La separación de los enantiómeros se realizó utilizando HPLC quiral con una mezcla isocrática de EtOH:hexano (1:4) como eluyente a partir de una columna de 30x150 mm Phenomenex Lux-2 5μ Cellulose-2 (pasada de 40 minutos). CL/EM: m/z (ES+) 310 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (s a, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (quint, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

25 Ejemplo de referencia 60. Preparación de (R)-6-((1-(2,6-difluorofenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (60R).



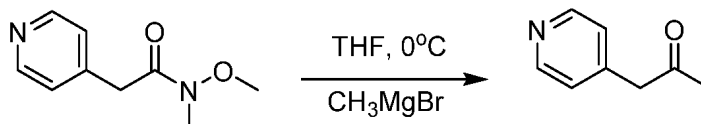
30 El compuesto del título se generó como un subproducto de la química realizada en el Ejemplo 59. Se aisló a través de HPLC quiral preparativa con una mezcla isocrática de EtOH:hexano (1:4) como eluyente a partir de una columna de 30x150 mm Phenomenex Lux-2 5μ Cellulose-2 (pasada de 40 minutos). CL/EM: m/z (ES+) 310 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,98-9,61 (a, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,79 (quint, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H).

35 Ejemplo de referencia 61. Preparación de (S)-3-isopropil-6-((1-(piridin-4-il)propan-2-il)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



Compuesto 61.1. N-metoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)acetamida. El compuesto del título se sintetizó según los métodos descritos para la preparación de **51.1**. En este caso se utilizó ácido 4-piridinoacético disponible en el comercio en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)acético.

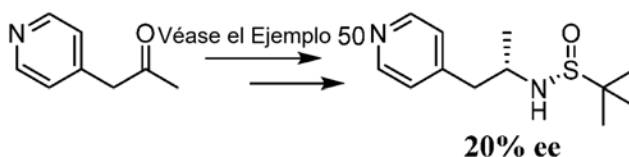
5



Compuesto 61.2. 1-(Piridin-4-il)propan-2-ona. A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera de argón, se añadió THF (70 ml) y N-metoxi-N-metil-2-(piridin-4-il)acetamida (7,0 g, 0,39 moles, 1 equiv). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota CH₃MgBr (3M en THF, 65 ml, 5,0 equiv). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (ac. 100 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1)) para producir 2,7 g (51 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,58 (m, 2H), 7,17 (d, J = 0,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).

10

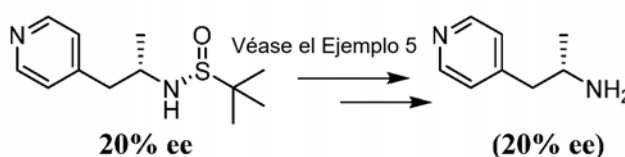
15



20

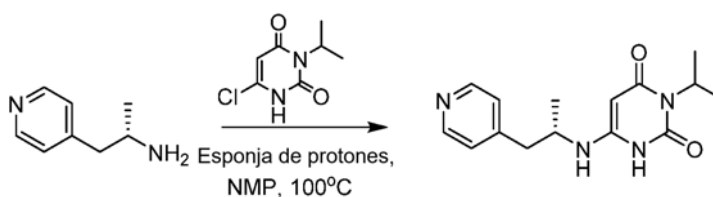
Compuesto 61.3. (R)-2-metil-N-((S)-1-(piridin-4-il)propan-2-il)propano-2-sulfonamida. El compuesto del título se preparó según los procedimientos descritos en el Ejemplo 50 utilizando **61.2** en lugar de 1-(3-metilfenil)etanonona. En este caso, la reducción utilizando L-selectrida dio lugar al aislamiento del compuesto del título (**61.3**) (exceso enantiómero de 20 %).

25



Compuesto 61.4. (S)-1-(piridin-4-il)propan-2-amina. El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento en dos etapas como se describe en el Ejemplo 5. En primer lugar, se convirtió la sulfonamida **61.3** en la sal de clorhidrato mediante tratamiento con HCl en 1,4-dioxano (véase el protocolo para el compuesto **5.3**). La posterior basificación libre de la sal de clorhidrato (véase el protocolo para el compuesto **5**) dio lugar al compuesto del título (~20 % ee).

30

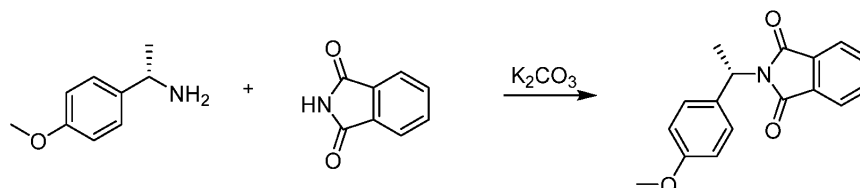


35

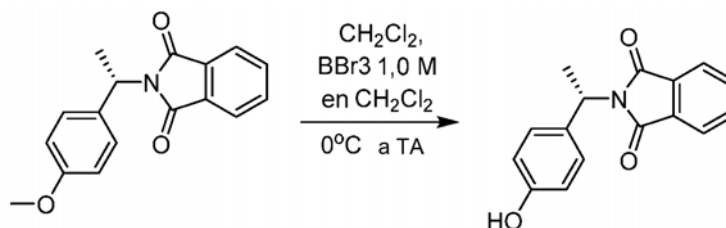
Compuesto 61. (S)-3-isopropil-6-((1-(piridin-4-il)propan-2-il)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. EL compuesto del título se preparó según el protocolo descrito para **51**. En este caso, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1

h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 13,1 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros (13,1 mg) se separaron por HPLC preparativa quiral con una columna de 5 μm , 2x25 cm Chiralpak IC, utilizando una mezcla isocrática de EtOH:hexano (1:3) como eluyente (pasada de 20 minutos). Esto dio lugar 8,2 mg (8 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. CL/EM: m/z (ES+) 289 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,12 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

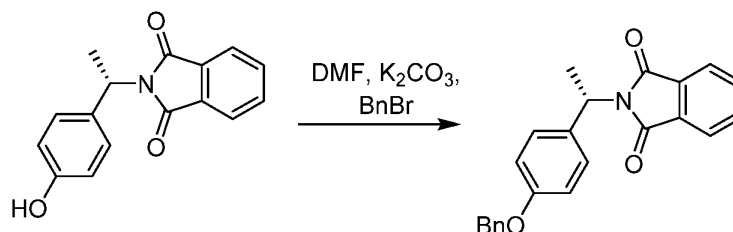
Ejemplo de referencia 62. Preparación de (S)-6-((1-(4-(benciloxi)fenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



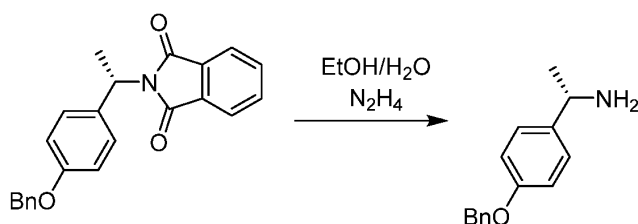
Compuesto 62.1. (S)-2-(1-(4-(metoxi)fenil)etil)isoindolino-1,3-diona. A ftalimida (1,3 g, 0,0088 mol) en una vial de microondas de 2-5 ml se añadió (S)-1-(4-metoxifenil)etan-1-amina (2,20 ml, 0,015 mol) y K₂CO₃ (1,2 g, 0,0087 mol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 160 °C durante 2 minutos. El sólido en bruto resultante se puso en suspensión en n-BuOH y se filtró. El filtrado se apartó. El sólido se lavó con H₂O y el filtrado se desechó. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado resultante se dividió en partes con H₂O. Las fases orgánicas (capa de n-BuOH y CH₂Cl₂) se combinaron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente para producir 1,6 g (64 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 282 (M+H)⁺.



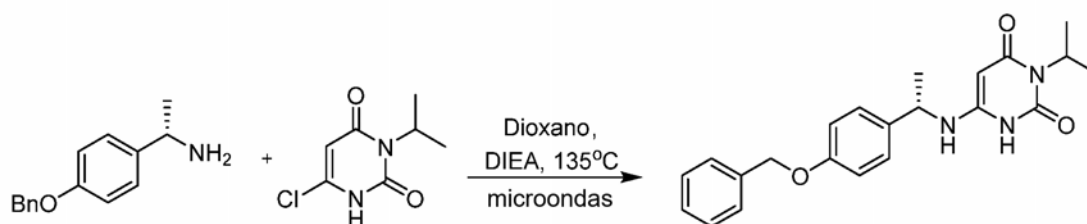
Compuesto 62.2. (S)-2-(1-(4-(hidroxifenil)etil)amino)isoindolino-1,3-diona. A una solución agitada de **62.1** (640 mg, 2,28 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) a 0 °C se añadió BBr₃ (1M en CH₂Cl₂, 3 ml, gota a gota). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Permaneció una cantidad significativa de material de partida, por lo que la reacción se volvió a enfriar a 0 °C. Se añadió BBr₃ adicional (2 ml, 1,0M en CH₂Cl₂) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ al 5 % (ac en hielo). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 500 mg (82 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 268 (M+H)⁺.



Compuesto 62.3. (S)-2-(1-(4-(benciloxi)fenil)etil)amino)isoindolino-1,3-diona. A una solución agitada de **62.2** (500 mg, 1,87 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (560 mg, 4,05 mmol, 2,17 equiv) y bromuro de bencilo (0,30 ml, 420 mg, 2,45 mmol, 1,3 equiv). La reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. La reacción se enfrió y se filtró. Se añadió agua (20 ml) y se utilizó EtOAc (60 ml) para extraer producto. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O, Na₂CO₃ al 10 % (ac), H₂O y salmuera (2x). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂) para producir 480 mg (72 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 358 (M+H)⁺.

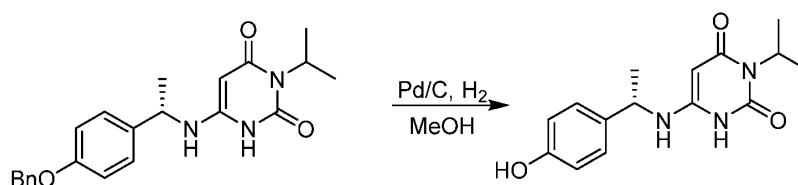


- 5 **Compuesto 62.4. (S)-1-(4-(benciloxi)fenil)etan-1-amina.** A una solución agitada de **62.3** (480 mg, 1,34 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O 70/30 (20 ml) se añadió N₂H₄.H₂O (1,5 ml). La reacción se agitó durante 16 h y se concentró. El material resultante se dividió en partes entre EtOAc y Na₂CO₃ al 5 % (ac). Las capas se separaron y la capa de EtOAc se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar 280 mg (92 %) del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. CL/EM: m/z (ES⁺) 228 (M+H)⁺.



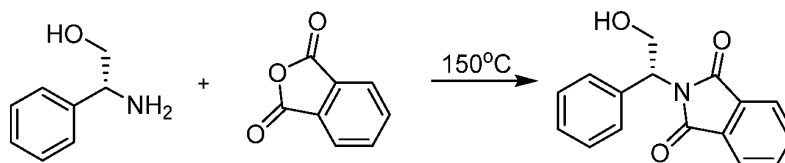
- 10 **Compuesto 62. (S)-6-((1-(4-(benciloxi)fenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A un vial de microondas de 0,5-2,0 ml se añadió 1,4-dioxano (1 ml), **62.4** (280 mg, 1,23 mmol), **1.3** (250 mg, 1,33 mmol) y DIEA (400 µl). La mezcla de reacción se tapó, se calentó a 135 °C en un reactor de microondas durante 1,5 h, se dejó enfriar y seguidamente se concentró. La mezcla de reacción en bruto se trató con CH₃CN/H₂O 50/50 (TFA al 0,1 %) que condujo a una precipitación. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar 45 mg (10 %) de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES⁺) 380 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,73 (a, 1H), 7,43-7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,42 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

- 20 Ejemplo de referencia 63. Preparación de (S)-6-((1-(4-hidroxifenil)etil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**63**).

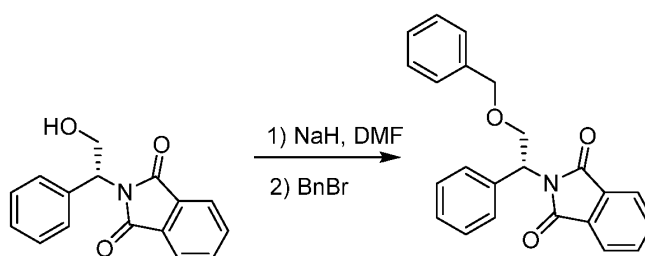


- 25 A una solución agitada de **62** (43 mg, 0,11 mmol) en CH₃OH (20 ml) se añadió paladio sobre carbono (50 mg, contenido de 10 % p (base seca), carbono activado en matriz, soporte húmedo, tipo Degussa). El recipiente se purgó nitrógeno seguido de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 2 h. Después de purgar el sistema con nitrógeno, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El sólido resultante se disolvió en 8 ml de CH₃CN y seguidamente se añadieron 20 ml de H₂O (TFA AL 0,1 %). La solución se congeló y se liofilizó para proporcionar 29 g (90 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES⁺) 290 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,70 (a, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).

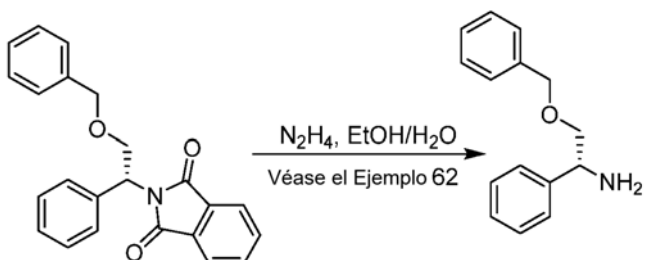
- 35 Ejemplo de referencia 64. Preparación de (R)-6-((2-(benciloxi)-1-feniletil)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



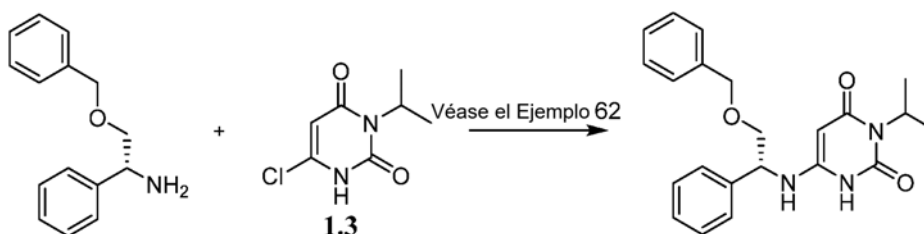
5 **Compuesto 64.1. (R)-2-(2-hidroxi-1-feniletíl)isoindolino-1,3-diona.** A un vial de microondas de 2,0-5,0 ml se añadió (R)-2-amino-2-feniletan-1-ol (1,53 g, 0,0112 mol) y anhídrido ftálico (1,65 g, 0,0112 mol). La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 150 °C durante 2 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió y se diluyó con CH₃CN (2 ml), se volvió a tapar y se calentó en el reactor de microondas una segunda vez a 140 °C durante 20 minutos. Los componentes volátiles se separaron bajo presión reducida y el sólido resultante se puso en suspensión en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 % (ac), H₂O y salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice) eluyendo con CH₃OH en CH₂Cl₂ (0 a 5 %) para producir 2,81 g (94 %) del compuesto del título. CL/EM: m/z (ES+) 268 (M+H)⁺.



15 **Compuesto 64.2. (R)-2-(2-(benciloxi)-1-feniletíl)isoindolino-1,3-diona.** El compuesto del título se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para 62.3. Sin embargo, en este caso se usó NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,2 equiv) en lugar de K₂CO₃. Específicamente, se añadió NaH a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C y seguidamente se añadió bromuro de bencilo (1,2 equiv). Un procedimiento de tratamiento como se describió para 62.3 seguido de cromatografía rápida (gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título con un rendimiento de 59 %. CL/EM: m/z (ES+) 358 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,84-7,79 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 8H), 5,62 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 1H).



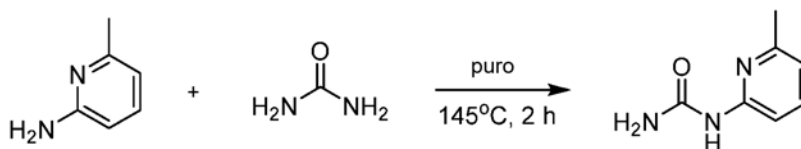
25 **Compuesto 64.3. (R)-2-(2-(benciloxi)-1-feniletan-1-amina.** El compuesto del título se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para 62.4. CL/EM: m/z (ES+) 228 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,40-7,24 (m, 10H), 4,56 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,25 (dd, J = 8,8, 3,7 Hz, 1 H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H).



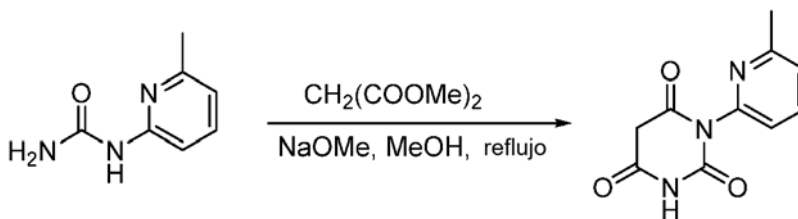
30

Compuesto 64. (R)-6-((2-(benciloxi)-1-fenilet)amino)-3-isopropilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona. El compuesto del título se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para **62**. Sin embargo, en esta ocasión la reacción se calentó a 140 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción en bruto se trató con CH₃CN/H₂O 50/50 (TFA al 0,1 %) que condujo a una precipitación. CL/EM: m/z (ES+) 380 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (a, 1H), 7,36-7,26 (m, 10H), 6,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H) 1,27-1,23 (m, 6H).

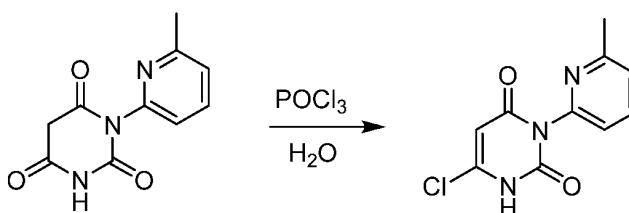
Ejemplo 65. Preparación de (S)-3-(6-metilpiridin-2-il)-6-((1-fenilet)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



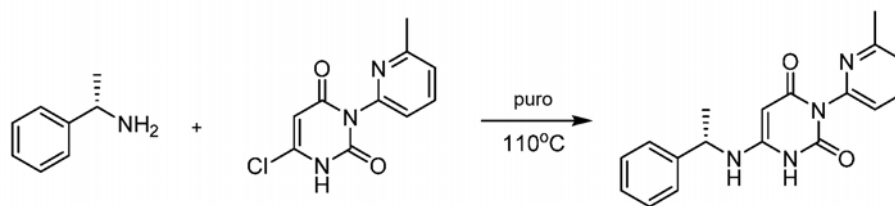
Compuesto 65.1. 1-(6-metilpiridin-2-il)urea. A un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se añadió urea (1,48 g, 24,64 mmol, 1,00 equiv) y 6-metilpirin-2-amina (3 g, 27,74 mmol, 1,00 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 145 °C. Después de enfriar, el producto en bruto (4 g) se purificó usando una columna CombiFlash: gel de sílice C18; utilizando una fase móvil de CH₃CN:H₂O = 0:100 a CH₃CN:H₂O = 50:50 durante 40 minutos. Esto dio lugar al aislamiento de 1,2 g (32 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 2,36 (s, 3H).



Compuesto 65.2. 1-(6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona. El compuesto del título se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para **1.2**. Sin embargo, en este caso, después de agitar durante 1 noche a 65 °C, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto en bruto se dividió en partes entre CH₃OH:Et₂O (1:50). El sólido se recogió por filtración y se disolvió en CH₃OH (50 ml). El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con una resina de intercambio de iones catiónicos (Dowex 50WX8-100, 5 g). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida dando lugar a 0,5 g (29 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,27 (s a, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

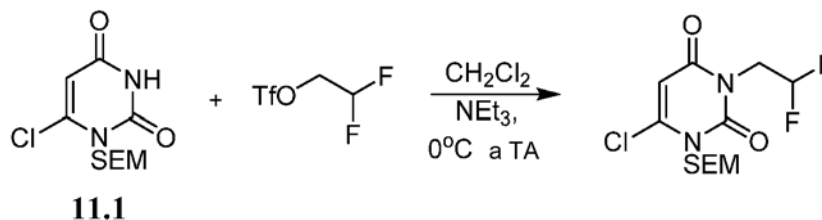


Compuesto 65.3. 6-Cloro-3-(6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A una solución agitada de **65.2** (500 mg, 2,28 mmol, 1,00 equiv) en POCl₃ (5 ml) a 0 °C se añadió una gota (~20 µl) de H₂O. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió cuidadosamente en 10 ml de agua con hielo. El pH se ajustó a 7 con una resina de intercambio iónico de aniones (resina de intercambio aniónico de estireno de base fuerte 201x4 (711) activada, 20 g, y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida dando lugar a 0,2 g (37 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

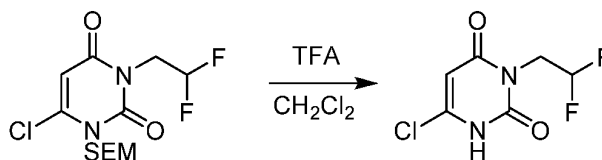


5 **Compuesto 65. (S)-3-(6-metilpiridin-2-il)-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A un matraz de fondo redondo de 10 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón se añadió (S)- α -metilbencilamina (0,5 ml) y **65.3** (200 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 110 °C. Después de enfriar, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo (100 mg) se purificó mediante RP-HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna, XBridge Prep C18 OBD Columna, 5 μ m, 19x150 mm, fase móvil, H₂O con 0,05 % de Na₄(HCO₃) y CH₃CN (15 % de CH₃CN hasta 80 % en 8 minutos. Esto dio lugar a 28,8 mg (11 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES⁺) 323 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39- 7,22 (m, 7H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (a, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

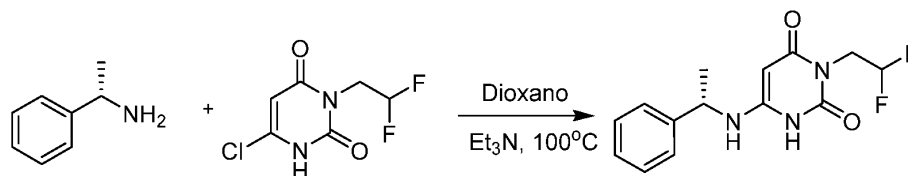
Ejemplo de referencia 66. Preparación de (S)-3-(2,2-difluoroetil)-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



15 **Compuesto 66.1. 6-Cloro-3-(2,2-difluoroetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A una solución agitada de **11.1** (1,30 mg, 0,47 mmol) y Et₃N (0,2 ml) en CH₂Cl₂ (2M), a 0 °C se añadió a trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (0,10 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto en una mezcla en bruto.



25 **Compuesto 66.2. 6-Cloro-3-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** Se disolvió **65.1** en bruto en CH₂Cl₂/TFA (1:1, 4 ml) y se agitó durante 3 h y se concentró. El material resultante se trató con NaHCO₃ al 5 % (ac) hasta que el pH fue 7. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y las capas se separaron. La capa acuosa se concentró. El sólido resultante se puso en suspensión en CH₃CN (15 ml) y se separó por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar 52 mg del compuesto del título.

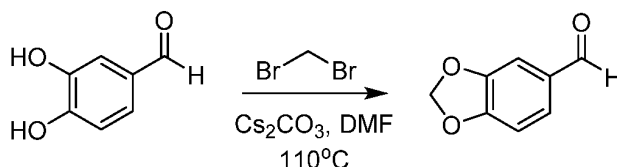


30 **Compuesto 66. (S)-3-(2,2-difluoroetil)-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A **66.2** (52 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió Et₃N (100 μ l) y (S)- α -metilbencilamina (188 mg, 1,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 32 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y seguidamente se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH₃CN/H₂O 2:3 (10 ml) con 2 gotas de TFA (~40 μ l). La mezcla se purificó mediante RP-HPLC preparativa para proporcionar 8 mg (11 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES⁺) 296 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,20 (s a, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (tt, J = 56,0, 4,5 Hz, 1H), 4,54 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 2,3 Hz,

1H), 4,02 (td, J = 14,3, 4,7 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 67. Preparación de (S)-6-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

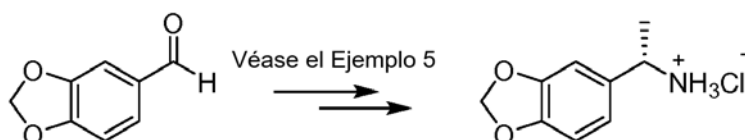
5



Compuesto 67.1. 2H-1,3-benzodioxole-5-carbaldehído. A una solución agitada de 3,4-dihidroxi-benzaldehído (10 g, 72,40 mmol, 1,00 equiv) en DMF (150 ml) se añadió carbonato de cesio (35,5 g, 108,31 mmol, 1,50 equiv) y dibromometano (18,7 g, 107,57 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración. El filtrado se diluyó con H₂O (300 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/éter de petróleo (1:9) para proporcionar 8 g (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,81 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H).

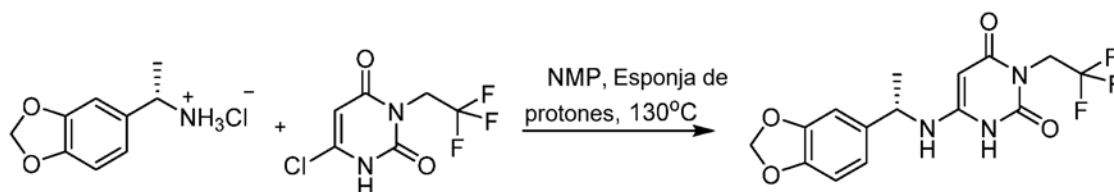
10

15



Compuesto 67.2. Clorhidrato de (S)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina. El compuesto del título se sintetizó según los métodos descritos para la preparación de **5.3**. En este caso, se utilizó **67.1** en lugar de 3,5-difluorobenzaldehído. CL/EM: m/z (ES⁺) 166 (M+H)⁺.

20

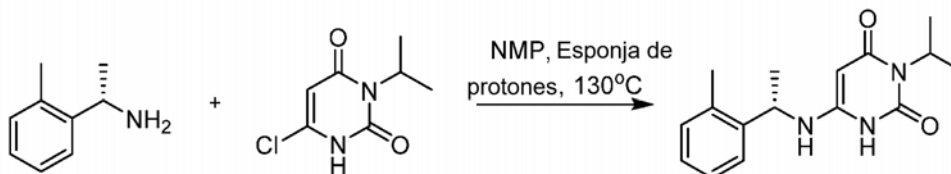


25

Compuesto 67. (S)-6-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. El compuesto del título se sintetizó según los métodos descritos en el Ejemplo 59. En este caso, se utilizó **67.2** en lugar de clorhidrato de (S)-1-(2,6-difluorofenil)etan-1-amina y se utilizó 6-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (sintetizada según los métodos descritos en el Ejemplo 1) en lugar de **1.3**. CL/EM: m/z (ES⁺) 358 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (s a, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 3H), 6,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

30

Ejemplo 68. Preparación de (S)-3-isopropil-6-((1-(o-tolil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**68**).

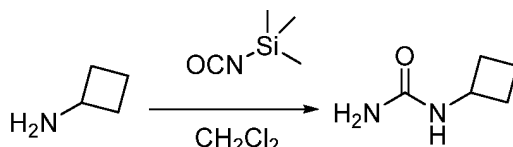


35

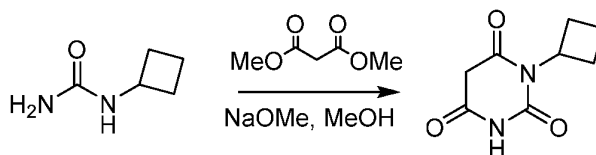
A una solución agitada de (1S)-1-(2-metilfenil)etan-1-amina (310 mg, 2,29 mmol, 1,50 equiv) en NMP (1 ml) se añadió una esponja de protones (491,4 mg, 2,30 mmol, 1,50 equiv) y **1.3** (288 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 130 °C en un baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente y seguidamente se

diluyó con DMSO (2 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa rápida con las siguientes condiciones: columna: X Bridge C18, 19x150 mm, 5 μ m; fase móvil A: H₂O/0,05 % TFA, fase móvil B: CH₃CN; caudal: 20 ml/minuto; gradiente (30 % B a 70 % B en 10 minutos). Esto proporcionó 50 mg del producto en bruto que posteriormente se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: columna Chiralpak IC, 2x25 cm, 5 μ m; fase móvil, hexanos y etanol (9:1, 15 minutos). Esto dio lugar a 35,6 mg (8 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 288 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,76 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 7,24-7,14 (m, 3H), 6,48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,60 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

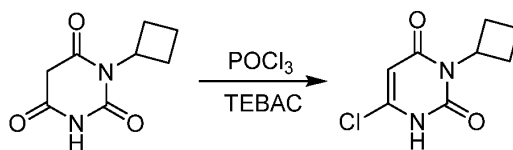
10 Ejemplo 69. Preparación de (S)-3-ciclobutil-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



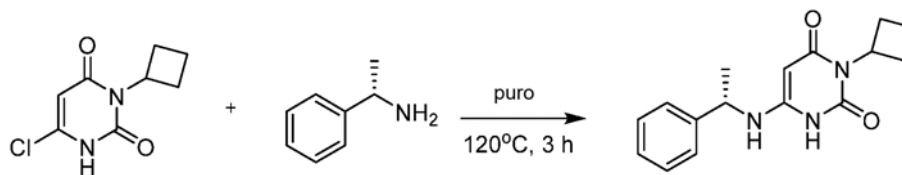
15 **Compuesto 69.1. 1-ciclobutilurea.** A una solución agitada de ciclobutanamina (40 g, 562,42 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (400 ml) a 0 °C se añadió isocianato de trimetilsililo (67,40 g, 561,60 mmol, 1,00 equiv) por partes. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de CH₃OH (80 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con Et₂O (2x100 ml) y se filtró, lo que proporcionó 53 g (83 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 6,17 (d, J = 9,0Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,61-1,45 (m, 2H).



25 **Compuesto 69.2. 1-ciclobutilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona.** A una solución agitada de metóxido de sodio (62,43 g, 1,156 moles, 2,40 equiv) en CH₃OH (500 ml) se añadió malonato de dimetilo (76,42 g, 0,578 moles, 1,20 equiv) y **69.1** (55 g, 0,48 moles, 1,00 equiv). La solución resultante se calentó a 65 °C y se agitó durante 1 noche. La reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de H₂O (100 ml). El pH de la solución se ajustó a 1 con HCl concentrado. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/ CH₃OH (20:1) como eluyente para proporcionar 60 g (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,20 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H).

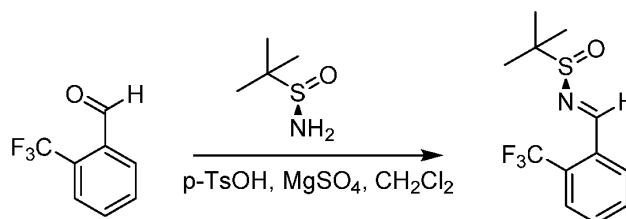


35 **Compuesto 69.3. 6-cloro-3-ciclobutilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A **69.2** (80 g, 0,44 moles, 1,00 equiv) se añadió cloruro de trietilbencilamonio (140,2 g, 0,615 moles, 1,40 equiv). La reacción se agitó durante 1 h a 65 °C y seguidamente se concentró bajo presión reducida. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de 1 l de agua/hielo y seguidamente el valor del pH de la solución se ajustó con NaOH 2N (ac). El sólido se filtró, se lavó con CH₃OH (300 ml) y Et₂O (2x300 ml) y se secó. Esto dio lugar a 78 g (89 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,23 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 2H).

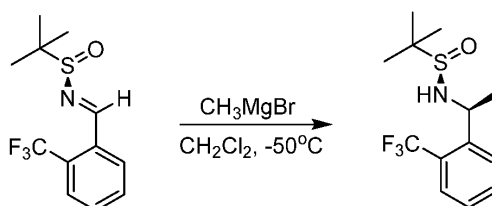


5 **Compuesto 69. (S)-3-ciclobutil-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se añadió **69.3** (78 g, 388,79 mmol, 1,00 equiv) y (S)- α -metilbencilamina (150 ml, 2,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₃OH (1 l) y se enfrió adicionalmente a 0 °C. El sólido resultante se filtró, se lavó con Et₂O (2x300 ml) y se secó al vacío para proporcionar 57,25 (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 286 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,94 (s a, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,40 (s a, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H).

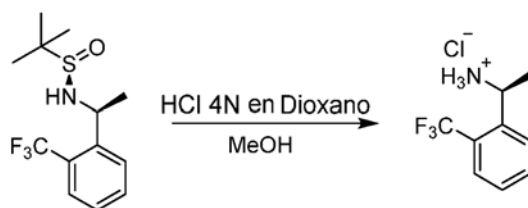
10 Ejemplo de referencia 70. Preparación de (S)-3-isopropil-6-((1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)amino) pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



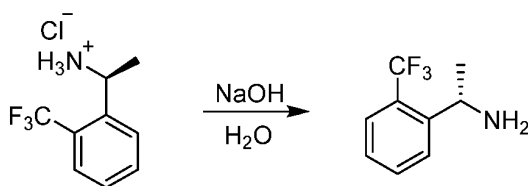
15 **Compuesto 70.1. (R,E)-2-metil-N-(2-(trifluorometil)encilideno)propano-2-sulfinamida.** A un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón se añadió CH₂Cl₂ (50 ml), 2-(trifluorometil)benzaldehído (2,0 g, 11,54 mmol, 1,00 equiv), (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,68 g, 13,86 mmol, 1,20 equiv), p-toluenosulfonato de piridinio (0,145 g, 0,05 equiv) y sulfato de magnesio (6,93 g, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 48 h a 40 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna rápida (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:20)). Esto dio lugar a 0,96 g (30 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. CL/EM: m/z (ES+) 278 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,82-8,80 (m, 1H), 8,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,95-7,80 (m, 3H), 1,22 (s, 9H).



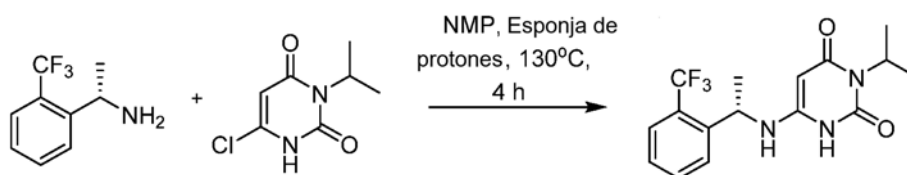
20 **Compuesto 70.2. (R)-2-metil-N-((1S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)-etil)propano-2-sulfinamida.** A una solución agitada de **70.1** (578 mg, 2,08 mmol, 1,00 equiv) en THF (20 ml) a -50 °C se añadió bromuro de metilmagnesio 3M en Et₂O (1,4 ml, 4,20 mmol, 2,0 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó a -50 °C durante 2,5 h y a temperatura ambiente durante 10 h adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se trató con H₂O (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. Esto dio lugar a 700 mg (60 % de) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. CL/EM: m/z (ES+) 294 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,77-7,74 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 5,53 (d, J = 4,5Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (s, 9H).



5 **Compuesto 70.3. Clorhidrato de (S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina.** A una solución agitada de **70.2** (700 mg, 2,39 mmol, 1,00 equiv) en CH₃OH (4 ml) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (2 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se concentró bajo presión reducida. Precipitó un sólido mediante la adición de Et₂O (5 ml). El sólido se filtró y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,32 g, 60 %).

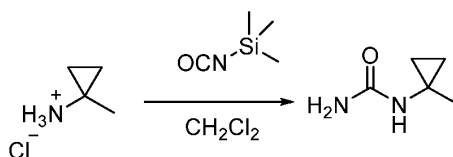


10 **Compuesto 70.4. (S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina.** A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió **70.3** (320 mg, 1,43 mmol, 1,00 equiv) e hidróxido de sodio (80 mg, 2,00 mmol, 1,40 equiv) en H₂O (20 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se combinó y se concentró bajo presión reducida. Esto proporcionó 190 mg (70 %) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.



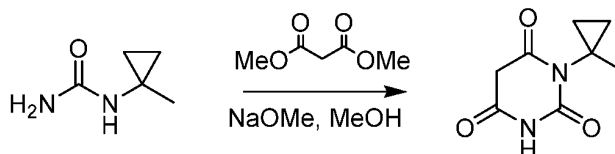
20 **Compuesto 70. (S)-3-isopropil-6-((1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.** A un matraz de fondo redondo de 10 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se añadió NMP (2 ml), **70.4** (160 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv), **1.3** (160 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv) y esponja de protones (273 mg, 1,28 mmol, 1,5 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 130 °C. El producto en bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quirral con las siguientes condiciones: columna, Phenomenex Lux-2 5μ Cellulose-2, 30x150 mm; fase móvil, hexano-HPLC y etanol-HPLC (mantenido a 20 % de etanol-HPLC en 14 minutos); detector UV 254/220 nm. Se obtuvieron 160 mg de producto en bruto. El material obtenido (60 mg) se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa quirral con las siguientes condiciones: columna: Phenomenex Lux-2 5μ Cellulose-2, 30x150 mm; fase móvil y gradiente: hexano:EtOH =80:20; tiempo de retención (pico 2) (minutos): 11,106. Esto dio lugar a 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 342 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,84 (a, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 7,56-7,52 (m, 1H), 6,75 (s a, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

Ejemplo 71. Preparación de (S)-3-(1-metilciclopropil)-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



35 **Compuesto 71.1. 1-1-Metilciclopropil)urea.** A una solución agitada de sal de clorhidrato de 1-metilciclopropan-1-amina (429 mg, 3,99 mmol, 1,00 equiv) y trietilamina (268 mg, 2,65 mmol, 1,00 equiv) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió isocianato de trimetilsililo (366 mg, 3,18 mmol, 1,20 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó mediante la adición gota a gota de CH₃OH (2 ml) a 0 °C. La solución resultante se calentó a

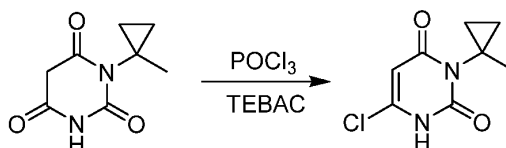
temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto en bruto se precipitó en CH₃OH:Et₂O (1:40) proporcionando 300 mg (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.



5

Compuesto 71.2. 1-(1-Metilciclopropil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona. A una solución agitada de **71.1** (320 mg, 2,80 mmol, 1,0 equiv) en CH₃OH (2 ml) se añadió metóxido de sodio (390 mg, 7,2 mmol, 2,5 equiv) y malonato de dimetilo (380 mg, 2,88 mmol, 1,0 equiv). La solución resultante se agitó durante una noche a 65 °C. Después de enfriar, la reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (100 ml). El pH de la solución se ajustó a 2 con HCl concentrado y la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice con EtOH/éter de petróleo (1:3) como eluyente. Esto proporcionó 100 mg (20 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,04 (a, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,00-, 0,86 (m, 4H).

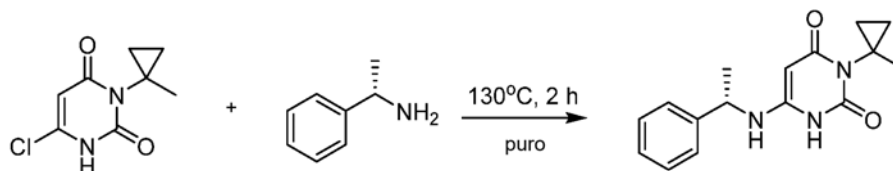
15



20

Compuesto 71.3. 6-Cloro-3-(1-metilciclopropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A **71.2** (100 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv) y cloruro de trietilbencilamonio (180 mg, 0,79 mmol, 1,00 equiv) se añadió POCl₃ (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 50 °C y seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo se inactivó cuidadosamente mediante la adición de 10 ml de agua/hielo y se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/CH₃OH (10:1) como eluyente para proporcionar 40 mg (36 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

25



30

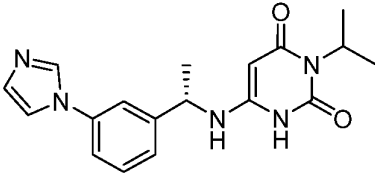
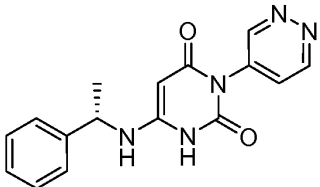
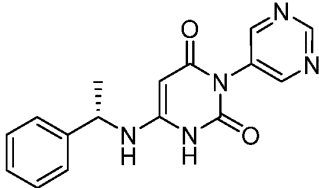
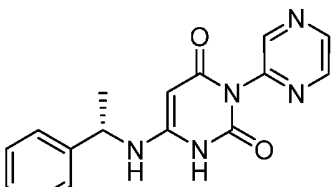
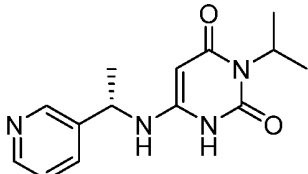
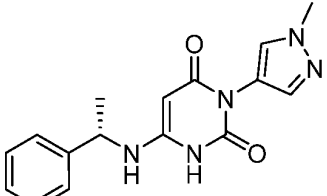
35

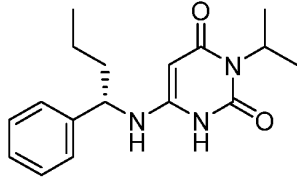
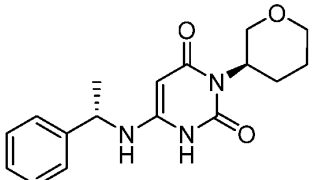
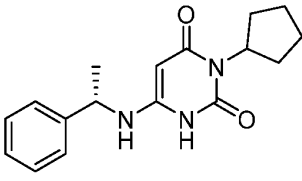
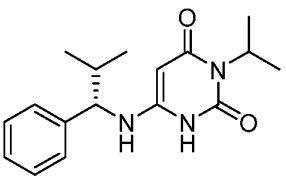
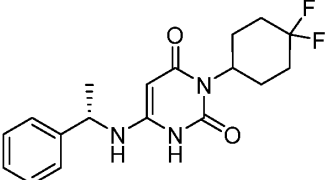
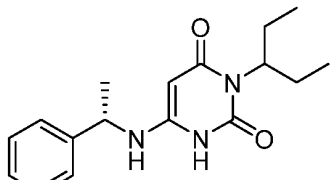
Compuesto 71. (S)-3-(1-Metilciclopropil)-6-((1-fenilet)amino)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona. A **71.3** (40 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv) se añadió (S)-α-metilbencilamina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 130 °C y seguidamente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: X Bridge C18, 19x150 mm, 5μ; fase móvil A: H₂O/0,05 % de TFA, fase móvil B: CH₃CN, caudal: 20 ml/minuto, gradiente: 30 % de B a 70 % de B en 10 minutos. Esto proporcionó 15,1 mg (27 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM: m/z (ES+) 286 (M+H)⁺. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃CN): δ ppm 8,41 (a, 1H), 7,42-7,29 (m, 5H), 5,79 (a, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H).

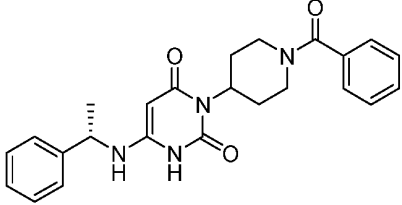
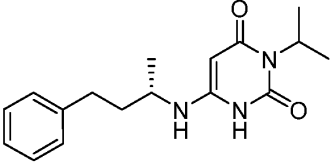
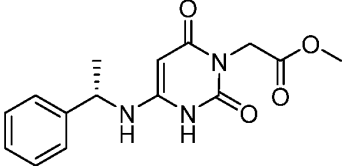
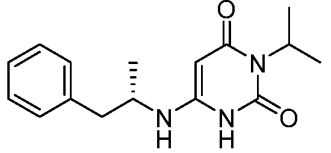
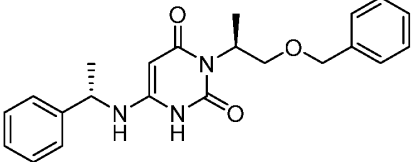
Ejemplo 72. Preparación de compuestos de pirimidina diona adicionales

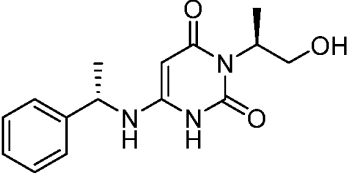
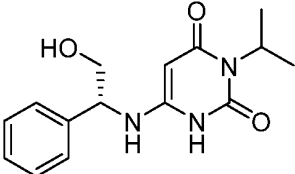
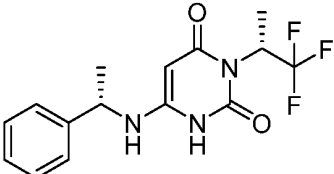
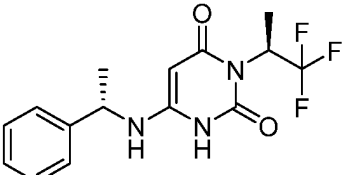
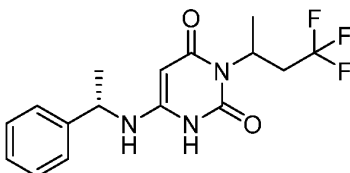
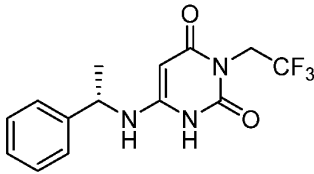
40

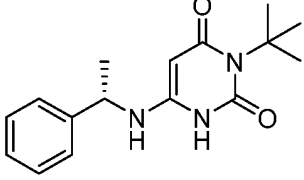
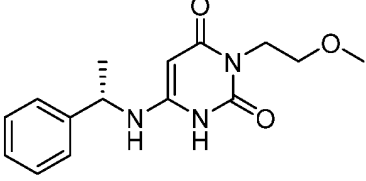
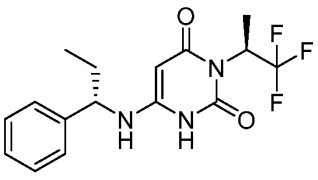
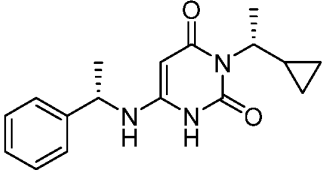
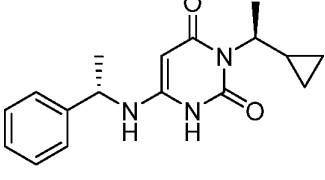
Los compuestos en la Tabla 1B se prepararon según los Ejemplos anteriormente descritos (se proporcionan métodos ejemplares como "Ej. N.º de referencia"). En la Tabla 1B, los compuestos 60R, 82, 84-86, 90, 91-95, 99, 100, 102, 103-116, 117, 119, 122-128, 131, 133 y 134 son compuestos de referencia.

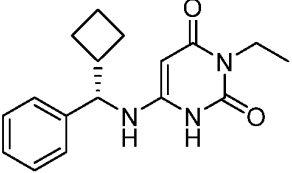
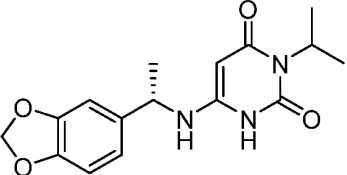
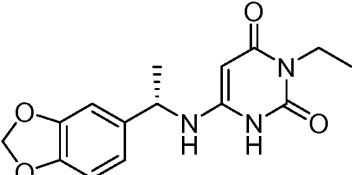
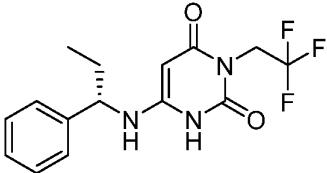
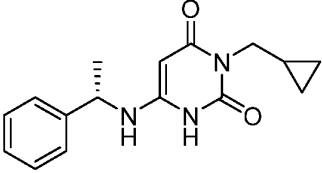
Estructura	Compuesto n.º ---- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">72 ---- 17</p>	<p style="text-align: center;">340 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,89 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H) 7,82 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H) 7,66-7,54 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,27-1,21 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">73 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,20 (m, 1H), 9,04 (s a, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">74 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,56 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">75 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">310 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8,60 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,49 (s a, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">76 ---- 5 y 58</p>	<p style="text-align: center;">275 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,70 (a, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H) 8,50 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,67 (s a, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,30-1,28 (m, 6H).
	<p style="text-align: center;">77 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">312 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,69 (s a, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 7H), 4,52 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,30 (s a, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

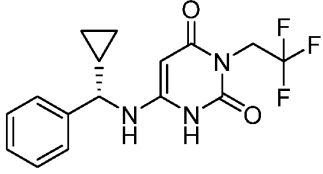
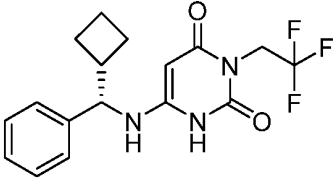
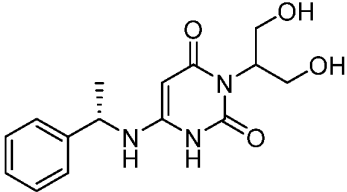
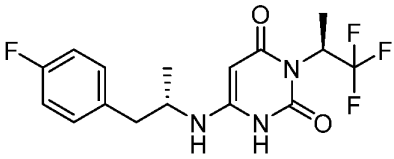
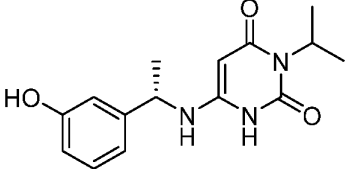
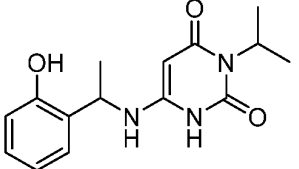
Estructura	Compuesto n.º ----- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">78 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">302 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 10,58 (s a, 1H), 7,36-7,23 (m, 5H), 5,16 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,44- 1,38 (m, 6H), 1,36-1,25 (m, 2H), 0,92 (t, J = 8,0 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">79 ----- 11</p>	<p style="text-align: center;">316 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ ppm 7,30-7,20 (m, 4H), 7,16- 7,11(m, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,69- 4,62 (m, 1H), 4,43 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,00 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,38(d, J = 6,8 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">80 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">300 (M+H)⁺</p> ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,82 (s a, 1H), 7,41-7,19 (m, 5H), 6,50 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,05- 5,01 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 5H).
	<p style="text-align: center;">81 ----- 5</p>	<p style="text-align: center;">302 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,39-7,35 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 3H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 6H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">82 ----- 7</p>	<p style="text-align: center;">350 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 7,43-7,33 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,54- 4,49 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">83 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">302 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,73 (s a, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 5H), 6,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,57- 4,44 (m, 2H), 4,34 (s a, 1H), 1,90 (ddd, J = 13,3. 9,8, 7,4 Hz, 2H), 1,61- 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74-0,60 (m, 6H).

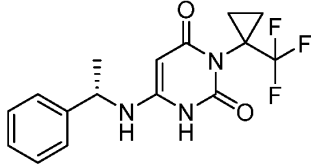
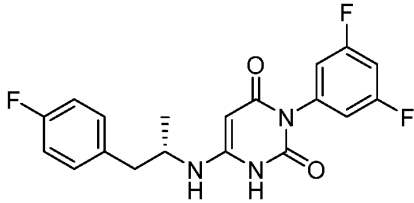
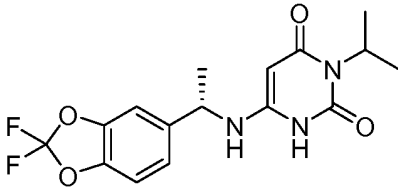
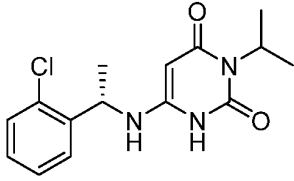
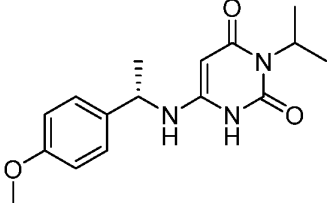
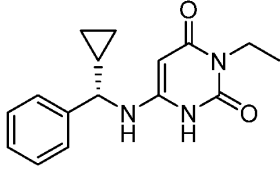
Estructura	Compuesto n.º ----- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">84 ----- 12</p>	<p style="text-align: center;">419 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,88 (s a, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">85 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">302 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,73 (s a, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 5,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,00-4,87 (m, 1H) 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 2H), 1,70 (dtd, J = 9,0, 6,9, 6,9, 2,0 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">86 ----- 11</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD + CDCl ₃): 7,22-7,15 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 3H), 6,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">90 ----- 1</p>	<p style="text-align: center;">288 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,77 (s a, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 3H), 5,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">91 ----- 53</p>	<p style="text-align: center;">380 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,77 (s a, 1H), 7,33-7,23 (m, 10H), 5,23 (s a, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,09 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

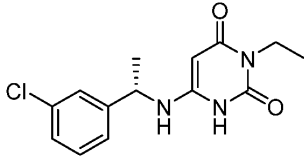
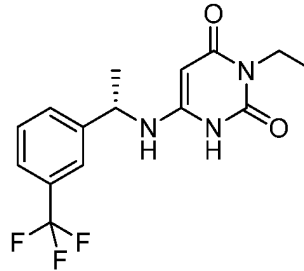
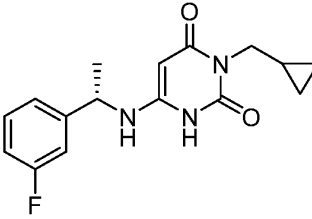
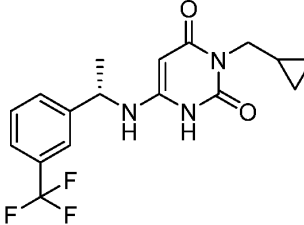
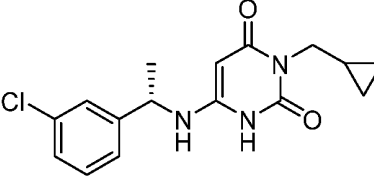
Estructura	Compuesto n.º ---- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">92 ---- 54</p>	<p style="text-align: center;">290 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,41 - 7,22 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 5,08 (td, J = 7,3. 2,9 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 11,9, 7,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">93 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">290 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,23 (m, 5H), 6,61 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,93-4,83 (m, 1H), 4,40- 4,33 (m, 1H), 4,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 11,1. 4,7 Hz, 1H), 3,52- 3,44 (m, 1H), 1,25 (dd, J= 6,9, 2,2 Hz, 6H).
	<p style="text-align: center;">94 ---- 1 y 50</p>	<p style="text-align: center;">328 (M+H)⁺</p> ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ a 75 °C): δ ppm 9,91 (s a, 1H), 7,44- 7,23 (m, 5H), 6,58 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,46 (s a, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">95 ---- 1 y 50</p>	<p style="text-align: center;">328 (M+H)⁺</p> ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ a 75 °C): δ ppm 9,91 (s a, 1H), 7,44- 7,23 (m, 5H), 6,58 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,46 (s a, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">99 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">342 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ a 50 °C): δ ppm 9,79 (s a, 1H), 7,46- 7,23 (m, 5H), 6,51 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,50 (quin, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,37 (s, 1H), 3,15- 3,01 (m, 1H), 2,60- 2,50 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">100 ---- 1 y 50</p>	<p style="text-align: center;">314 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,32 (s a, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

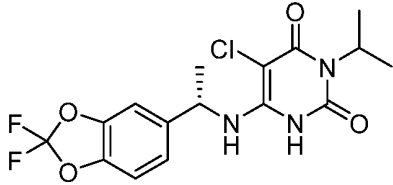
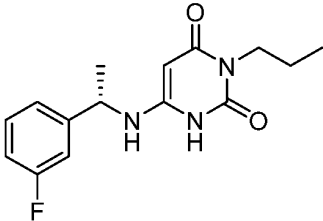
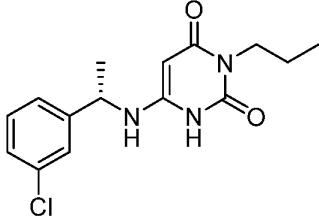
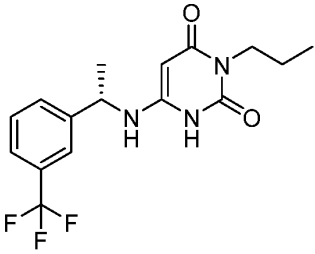
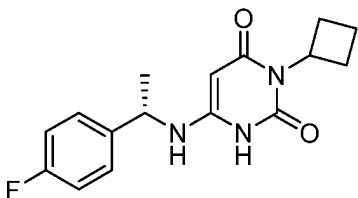
Estructura	Compuesto n.º ----- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">101 ----- 1 y 50</p>	<p style="text-align: center;">288 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,50 (s a, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,38-7,24 (m, 1H), 6,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">102 ----- 57</p>	<p style="text-align: center;">290 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,31 (s a, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 5,72 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,40 (quin, J = 6,6 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">103 ----- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">342 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, a 75 °C): δ ppm 9,91 (s a, 1H), 7,37-7,24 (m, 5H), 6,59 (s a, 1H), 5,51 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,31 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,52 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">104 ----- 1 y 58</p>	<p style="text-align: center;">300 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,80 (s a, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,52 (a, 1H), 4,48 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,32 (s a, 1H), 3,93 (a, 1H), 1,62 (a, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,48-0,41 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H), 0,14 (dq, J = 9,4, 4,8 Hz, 1H), 0,02 (m, 1H).</p>
	<p style="text-align: center;">105 ----- 1 y 58</p>	<p style="text-align: center;">300 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,81 (s a, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,48 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,49-0,42 (m, 1H), 0,28-0,22 (m, 1H), 0,17-0,12 (m, 1H), 0,01-(-)0,05. (m, 1H).</p>

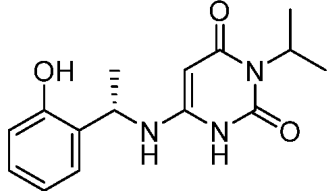
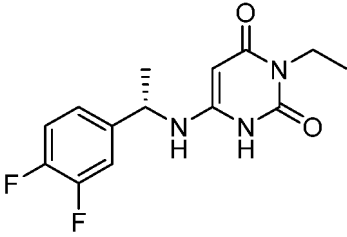
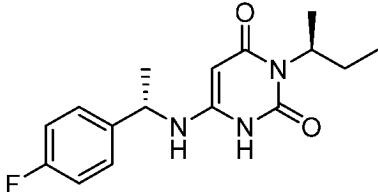
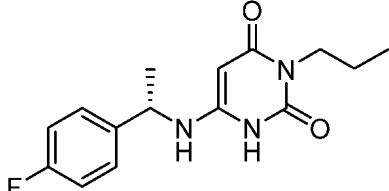
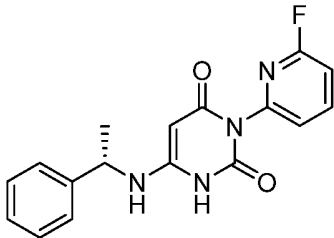
Estructura	Compuesto n.º ---- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">106 ---- 8</p>	<p style="text-align: center;">300 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,96 (s a, 1H), 7,36-7,24 (m, 5H), 6,48 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,63 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67-2,50 (m parcialmente oscurecido, 1H) 2,02-1,95 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 1H), 0,98 (t, J = 6,6 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">107 ---- 67 y 59</p>	<p style="text-align: center;">318 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,76 (s a, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 6,0, 1,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,28 (d, J = 1,2 Hz, 3H) 1,26 (d, J = 1,2 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">108 ---- 67 y 59</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,93 (s a, 1H), 6,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,65 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H) 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">109 ---- 1.5 y 7</p>	<p style="text-align: center;">328 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,28 (s a, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 4H), 1,80-1,67 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">110 ---- 1 y 50</p>	<p style="text-align: center;">286 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (s a, 1H), 7,39-7,33 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Hz, 3H) 1,08-1,00 (m, 1H), 0,37-0,33 (m, 2H), 0,28-0,23 (m, 2H).</p>

Estructura	Compuesto n.º ---- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">111 ---- 7 y 59</p>	<p style="text-align: center;">340 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,29 (s a, 1H), 7,37-7,33 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 9,2 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H) 0,61-0,56 (m, 1H), 0,50-0,33 (m, 3H).
	<p style="text-align: center;">112 ---- 8 y 59</p>	<p style="text-align: center;">354 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 10,27 (s a, 1H), 7,45-7,25 (m, 5H), 6,73 (s a, 1H), 4,46-4,35 (m, 4H), 2,67-2,50 (m parcialmente oscurecido, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 1H).
	<p style="text-align: center;">113 ---- 15</p>	<p style="text-align: center;">306 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ a 90 °C): δ ppm 9,86 (s a, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,48 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">114 ---- 1 y 51</p>	<p style="text-align: center;">360 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ a 90 °C): δ ppm 9,86 (s a, 1H), 7,25 (dd, 8,4. 5,7 Hz, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 5,94 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
	<p style="text-align: center;">115 ---- 62</p>	<p style="text-align: center;">290 (M+H)⁺</p>
	<p style="text-align: center;">116 ---- 62</p>	<p style="text-align: center;">290 (M+H)⁺</p> ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9,83 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,14 (dd, J = 7,4. 1,6 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 7, 6,1,6 Hz, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,22 (m, 6H).

Estructura	Compuesto n.º ----- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">117 ----- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">340 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 10,40 (s a, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 6,13 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,45 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 5H), 1,35- 1,27 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">118 ----- 1 y 51</p>	<p style="text-align: center;">376 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,27 (s a, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 2H), 6,12 (s a, 1H), 4,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,76 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">119 ----- 5 y 59</p>	<p style="text-align: center;">354 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,84 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,90 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H) 1,31-1,26 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">120 ----- 5 y 59</p>	<p style="text-align: center;">308 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,87 (m, 1H), 7,48-7,28 (m, 4H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,93- 4,84 (m, 1H), 4,70 (quin, J = 6,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,28-1,24 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">121 ----- 5</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,68 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,41 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,23 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">122 ----- 7 y 59</p>	<p style="text-align: center;">286 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,38-7,33 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,80 (s a, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,63 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,59-0,54 (m, 1H), 0,47-0,32 (m, 3H).</p>

Estructura	Compuesto n.º ----- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o 1H RMN
	<p style="text-align: center;">123 ----- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">294 (M+H)⁺ 1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (s a, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">124 ----- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">328 (M+H) 1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,75 (s, 1H), 7,72-7,59 (m, 3H), 6,99 (s a, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,65 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 4,5 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">125 ----- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺ 1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (s a, 1H), 7,42 (dd, J = 7,8, 6,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,37-0,34 (m, 2H), 0,30-0,22 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">126 ----- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">354 (M+H)⁺ 1H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,73-7,50 (m, 4H), 4,63 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H) 1,17-1,10 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H).</p>
	<p style="text-align: center;">127 ----- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">320 (M+H)⁺ 1H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (s a, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 6,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 3H) 1,07-1,03 (m, 1H), 0,37-0,31 (m, 2H), 0,25-0,22 (m, 2H).</p>

Estructura	Compuesto n.º ---- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">128 ---- 3</p>	<p style="text-align: center;">388(M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,50 (s a, 1H), 7,52- 7,22 (m, 3H), 4,87-4,72 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,41-1,27 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">129 ---- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,00 (s a, 1H), 7,40 (dt, J = 7,8 Hz, 0,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,46 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">130 ---- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">308 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (s a, 1H), 7,44 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,54 (dd, J = 6,0, 5,7 Hz, 2H), 1,47-1,39 (m, 5H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">131 ---- 1 y 59</p>	<p style="text-align: center;">342 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,05 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 6,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 5H), 0,86 (t, J = 6,0 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">132 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">304 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,85 (s a, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,14-5,05 (m, 1H), 4,50 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,7 Hz, 3H).</p>

Estructura	Compuesto n.º ---- Ej. referencia n.º	Peso observado y/o ¹ H RMN
	<p style="text-align: center;">133 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">290 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,83 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,14 (dd, J = 7,4. 1,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,60 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27-1,22 (m, 6H).</p>
	<p style="text-align: center;">134 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">296 (M+H)⁺ ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,03 (s a, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H) 4,58-4,53 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,66 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 5,1 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">135 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">306 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (s a, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H) 4,66 (s a, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 6,8 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">136 ---- 1</p>	<p style="text-align: center;">292 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,95 (s a, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H) 4,56-4,49 (m, 1H), 4,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 5H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H).</p>
	<p style="text-align: center;">137 ---- 65</p>	<p style="text-align: center;">327 (M+H)⁺ ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,36 (s a, 1H), 8,09 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39- 7,35 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 4,61 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>

Ejemplo 73. Ensayo de inhibición de miosina

- 5 Se valoraron agentes de moléculas pequeñas en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad enzimática de miosina cardíaca bovina usando un ensayo bioquímico que acopla la liberación de ADP (difosfato de adenosina) de miosina

cardíaca a un sistema de acoplamiento enzimático que consiste en piruvato quinasa y lactato deshidrogenasa (PK/LDH) y verificando la disminución de absorbancia de NADH (a 340 nm) en función del tiempo. PK convierte ADP en ATP (trifosfato de adenosina) convirtiendo PEP (fosfoenolpiruvato) en piruvato. El piruvato es seguidamente convertido en lactato por LDH convirtiendo NADH (nicotinamida-adenina-dinucleótido) en NAD (nicotinamida-adenina-dinucleótido oxidado). La fuente la miosina cardíaca fue de corazón bovino en la forma de miofibrillas descortezadas. Antes de ensayar los agentes de moléculas pequeñas, las miofibrillas bovinas fueron valoradas en cuanto a su respuesta a calcio y la concentración de calcio que consigue una activación 50 % (pCa₅₀) o 75 % (pCa₇₅) del sistema de miofibrillas que fue escogida como la condición final para valorar la actividad inhibitora de los agentes de moléculas pequeñas. La actividad enzimática se midió en una solución tamponada que contenía PIPES 12 mM (ácido piperazino-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), cloruro de magnesio 2 mM a pH 6,8 (tampón PM12). Las condiciones finales del ensayo fueron de 1 mg/ml de miofibrillas cardíacas bovinas, PK/LDH 0,4 mM, ATP 50 μM, 0,1 mg/ml de BSA (albúmina de suero bovino), 10 ppm de antiespumante, DTT 1 mM, NADH 0,5 mM, PEP 1,5 mM a la concentración de calcio libre deseada necesaria para conseguir una activación del 50 % o el 75 % de las miofibrillas.

Se creó una serie de diluciones de compuesto en DMSO de forma que la concentración deseada final de compuesto se consiguiera en un volumen de 100 μl con una concentración fija de DMSO del 2 % (v/v). Normalmente se añadieron 2 μl de las series de diluciones a placa de 96 pocillos para conseguir una respuesta de dosis de 8 o 12 puntos. A continuación de la adición de 50 μl de una solución que contenía miofibrillas cardíacas bovinas, PK/LDH y una solución de calcio (la que conseguía la activación deseada), se comenzó la reacción enzimática con la adición de 50 μl de una solución que contenía ATP, PEP y NADH. El progreso de la reacción fue seguido en una placa Molecular Devices M5e a temperatura ambiente usando placas de media área transparente. El lector de placas se configuró para leer la absorbancia a 340 nm en un modo cinético durante 15 minutos. Los datos se registraron como la pendiente de la respuesta de la absorbancia al tiempo. Las pendientes de la respuesta a la absorbancia como una función del tiempo se normalizaron respecto a las pendientes de la placa que contenía DMSO. Seguidamente esta velocidad normalizada se representó gráficamente como una función de la concentración de moléculas pequeñas y los datos fueron ajustados a un ajuste de cuatro parámetros usando el sistema GraphPad Prism. El punto medio de esta representación gráfica es la IC₅₀ y la concentración a la que se inhibe un cincuenta por ciento de la respuesta total. Cualquier agente que no consiga una inhibición de cincuenta por ciento a la concentración más elevada ensayada fue expresado como IC₅₀ mayor que la concentración más elevada ensayada (es decir, IC₅₀ > 25 μM).

Tabla 2. Actividad de inhibición de miosina de compuestos seleccionados^a

Compuesto n.º	Actividad bioquímica (pCa ₇₅)	Actividad bioquímica (pCa ₅₀)
1	+++	+++
2	++	
3	+++	
4	+++	
5	+++	
6	+++	
7	+++	
8	+++	
9	+++	
10	+++	
11	++	
12	+++	
13	+++	
14	+++	
15	+++	
16	++	
17	+++	
21	+++	
22	++	
24	+++	

Compuesto n.º	Actividad bioquímica (pCa ₇₅)	Actividad bioquímica (pCa ₅₀)
25	+	
26	+++	
27	+++	+++
28	+++	
29	+++	
30	+++	
31	+++	
32	+++	
33	+++	
34	+++	
35	+++	+++
36		++
37	++	
38	+++	+++
39	+++	
40	+++	
41	+++	
42	+++	
43	+++	
44	+++	
45	+++	+++
46	++	
47	++	
48	++	++
49	+++	+++
50	+++	
51	++	
52	+++	
53	++	
54	++	++
55	+++	
56	+	
57		++
58	+++	
59	+++	
61	++	
62		+++
63		+++
64		++
65		++

Compuesto n.º	Actividad bioquímica (pCa ₇₅)	Actividad bioquímica (pCa ₅₀)
66		++
67		+++
68		+++
69	++	+++
70	++	
71		+++
72	++	
73	++	
74	++	
75	++	
76	++	
77	++	
78	+++	
79	++	
80	+++	
81	++	
82	+++	+++
83	+++	
84	+++	
85	+++	
86	++	
90	++	
91	++	
92	++	++
93	+++	++
94	+++	
95	+++	+++
99	+++	
100	++	
101		++
102		++
103		+++
104		+++
105		+++
106		+++
107		+++
108		+++
109		++
110		++
111		++

Compuesto n.º	Actividad bioquímica (pCa ₇₅)	Actividad bioquímica (pCa ₅₀)
112		+++
113		++
114		+++
115		
116		+++
117		+++
118		+++
119		+++
120		+++
121		+++
122		++
123		+++
124		+++
125		+++
126		++
127		+++
128		++
129		++
130		+++
131		+++
132		+++
133		+++
134		+++
135		+++
136		+++
137		+++

^a +++ corresponde a los valores de IC50 por debajo de 1 µM. ++ corresponde a los valores de IC50 de 1 a 15 µM. + corresponde a valores de IC50 por encima de 15 µM. En la Tabla 2, los compuestos 3, 25, 36, 44, 46, 47, 51-55, 57, 61-64, 66, 67, 70, 82, 84-86, 90, 91-95, 99, 100, 102, 103-116, 117, 119, 122-128, 131, 133 y 134 son compuestos de referencia.

5 La selectividad frente a miofibrillas esqueléticas de conejo se valoró como se describió anteriormente con la excepción de que la fuente de miosina fue la de miosina esquelética rápida de conejo en forma de miofibrillas. Se determinaron también las respuestas de la dosis frente a miofibrillas esqueléticas de conejo como se describió anteriormente.

10 Ejemplo 74. Preferencia estereoquímica para la actividad

Se ensayaron parejas coincidentes de estereoisómeros en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad de miosina como se describió anteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 3. En todos los casos, el estereoisómero (R) es significativamente menos activo que el estereoisómero (S).

15

Tabla 3. Actividades relativas de estereoisómeros (S) y (R)^a

Estereoisómero (S)			Estereoisómero (R)		
Comp. n.º	IC50 (pCa ₇₅)	IC50 (pCa ₅₀)	Comp. n.º	IC50 (pCa ₇₅)	IC50 (pCa ₅₀)
1	0,67 µM	0,56 µM	19R	23,93 µM	51,87 µM
21	0,39 µM		20R	19,64 µM	

59	0,45 µM		60R	>39,2 µM	
----	---------	--	-----	----------	--

^a el ensayo se realizó usando miosina 0,5 µM, por lo tanto, los valores de IC50 por debajo de 1,0 µM son aproximados.

Ejemplo 75. Ensayo de contractilidad de cardiomiocitos

5 La contractilidad de miocitos ventriculares de ratas adultas se determina mediante detección de contornos con un sistema de contractilidad IonOptix. Se colocan alícuotas de miocitos en tampón Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 3,7 mM, MgCl₂ 0,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, HEPES 4 mM, glucosa 11 mM) en una cámara de perfusión (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments) dejando que se adhieran al cubreobjetos, y seguidamente se sometieron a perfusión con tampón Tyrode a 37 °C. Los miocitos son estimulados con campos A 1 Hz y 10 V. Solo los miocitos con estrías transparentes, 10 estáticos antes de avanzar, con una longitud celular de 120-180 micrómetros, un acortamiento fraccionado basal a 3-8 % de la longitud celular y una velocidad de contracción mayor que 100 micrómetros por segundo son usados para los experimentos de la contractilidad. Para determinar la respuesta a compuestos, los miocitos se someten primero a perfusión durante 60 segundos con tampón Tyrode seguido de 5 minutos de compuesto y lavado de 140 segundos con tampón Tyrode. Los datos se registran continuamente usando un software IonOptix. Los datos de contractilidad se analizan usando un software Ionwizard (IonOptix). Para cada célula, se halló la media de 10-20 contractilidades transitorias y se compararon bajo condiciones basales (sin compuesto) y de tratamiento con compuesto. La actividad del compuesto se mide por los efectos sobre el acortamiento fraccional (FS), en donde el acortamiento fraccional es la relación de la longitud pico la célula en la contracción dividida por la longitud de la célula basal normalizada a 100 % para una célula sin tratar.

Tabla 4. Inhibición de la contracción de cardiomiocitos por compuestos seleccionados ^a

ID	Actividad a 0,3 µM	Actividad a 1,0 µM
1	++	+++
2	++	+++
12	n.d.	++
19	n.d.	+
27	++	n.d.
67	n.d.	+++

^a + representa los valores de la inhibición del acortamiento fraccional menores que el 33 %. ++ representa los valores de la inhibición del acortamiento fraccional del 33 % al 66 %. +++ representa los valores de la inhibición del acortamiento fraccional mayores que el 66 %. En la Tabla 4, el compuesto 67 es un compuesto de referencia.

Ejemplo 76. Efecto farmacodinámico agudo en rata.

Los compuestos representativos se ensayaron en cuanto a su capacidad para modular la contractilidad cardíaca en una rata como una medida de implicación de diana *in vivo*. El acortamiento fraccional, una medida de la contractilidad, se determinó apreciando el cambio de diámetro del ventrículo izquierdo al final de un sístole/contracción (LVESd) relativo a diástole/relajación (LVEDd) y expresando este cambio como la relación FS = (LVEDd – LVESd)/LVEDd. Las ratas Sprague-Dawley machos alimentadas se anestesiaron ligeramente con isoflurano y se midió el acortamiento fraccional de línea de base en la posición paraesternal usando una ecocardiografía transtorácica (TTE). A continuación de esta medición, los animales se recuperaron y recibieron una dosis única de compuesto (4 mg/kg) mediante sonda oral. A las tres horas posteriores a la dosis, se recogieron un segundo y tercer ecocardiogramas bajo anestesia ligera para determinar los efectos de los fármacos sobre la contractilidad. Los efectos se representan en la Tabla 5 como el porcentaje de reducción del acortamiento fraccional de línea de base.

Tabla 5. Inhibición de la contractilidad en rata por compuestos seleccionados^a

ID	% Reducción en acortamiento fraccionado 3 h después de la dosis
1	+++
45	+
48	+++
49	+++
69	+
70	++
71	+++

^a + representa un cambio relativo en el acortamiento fraccional menor que el 15 %. ++ representa un cambio relativo

ES 2 773 250 T3

en el acortamiento fraccional entre el 15-30 %. +++ representa un cambio relativo en el acortamiento fraccional mayor que el 30 %. En la Tabla 5, el compuesto 70 es un compuesto de referencia.

5 Aunque la invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad y comprensión, un experto en la materia apreciará que pueden practicarse ciertos cambios sin modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cuando exista un conflicto entre la presente solicitud y una referencia proporcionada en el presente documento, debe predominar la presente solicitud.

49	+++	+++
50	+++	
51	++	
52	+++	
53	++	
54	++	++
55	+++	
56	+	
57		++
58	+++	
59	+++	
61	++	
62		+++
63		+++
64		++
65		++
66		++
67		+++
68		+++
69	++	+++
70	++	
71		+++
72	++	
73	++	
74	++	
75	++	
76	++	
77	++	
78	+++	
79	++	
80	+++	
81	++	
82	+++	+++
83	+++	
84	+++	
85	+++	
86	++	

ES 2 773 250 T3

90	++	
91	++	
92	++	++
93	+++	++
94	+++	
95	+++	+++
99	+++	
100	++	
101		++
102		++
103		+++
104		+++
105		+++
106		+++
107		+++
108		+++
109		++
110		++
111		++
112		+++
113		++
114		+++
115		
116		+++
117		+++
118		+++
119		+++
120		+++
121		+++
122		++
123		+++
124		+++
125		+++
126		++
127		+++
128		++
129		++
130		+++
131		+++
132		+++
133		+++
134		+++

135		+++
136		+++
137		+++

^a +++ corresponde a los valores de IC50 por debajo de 1 μM . ++ corresponde a los valores de IC50 de 1 a 15 μM . + corresponde a valores de IC50 por encima de 15 μM .

5 La selectividad frente a miofibrillas esqueléticas de conejo se valoró como se describió anteriormente con la excepción de que la fuente de miosina fue la de miosina esquelética rápida de conejo en forma de miofibrillas. Se determinaron también las respuestas de la dosis frente a miofibrillas esqueléticas de conejo como se describió anteriormente.

Ejemplo 74. Preferencia estereoquímica para la actividad

10 Se ensayaron parejas coincidentes de estereoisómeros en cuanto a su capacidad para inhibir la actividad de miosina como se describió anteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 3. En todos los casos, el estereoisómero (R) es significativamente menos activo que el estereoisómero (S).

Tabla 3. Actividades relativas de estereoisómeros (S) y (R)^a

Estereoisómero (S)			Estereoisómero (R)		
Comp. n.º	IC50 (pCa ₇₅)	IC50 (PCa ₅₀)	Comp. n.º	IC50 (pCa ₇₅)	IC50 (pCa ₅₀)
1	0,67 μM	0,56 μM	19R	23,93 μM	51,87 μM
21	0,39 μM		20R	19,64 μM	
59	0,45 μM		60R	>39,2 μM	

15 ^a el ensayo se realizó usando miosina 0,5 μM , por lo tanto, los valores de IC50 por debajo de 1,0 μM son aproximados.

Ejemplo 75. Ensayo de contractilidad de cardiomiocitos

20 La contractilidad de miocitos ventriculares de ratas adultas se determina mediante detección de contornos con un sistema de contractilidad IonOptix. Se colocan alícuotas de miocitos en tampón Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 3,7 mM, MgCl₂ 0,5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, HEPES 4 mM, glucosa 11 mM) en una cámara de perfusión (Series 20 RC-27NE; Warner Instruments) dejando que se adhieran al cubreobjetos, y seguidamente se sometieron a perfusión con tampón Tyrode a 37 °C. Los miocitos son estimulados con campos A 1 Hz y 10 V. Solo los miocitos con estrías transparentes, estáticos antes de avanzar, con una longitud celular de 120-180 micrómetros, un acortamiento fraccionado basal a 3-8 % de la longitud celular y una velocidad de contracción mayor que 100 micrómetros por segundo son usados para los experimentos de la contractilidad. Para determinar la respuesta a compuestos, los miocitos se someten primero a perfusión durante 60 segundos con tampón Tyrode seguido de 5 minutos de compuesto y lavado de 140 segundos con tampón Tyrode. Los datos se registran continuamente usando un software IonOptix. Los datos de contractilidad se analizan usando un software Ionwizard (IonOptix). Para cada célula, se halló la media de 10-20 contractilidades transitorias y se compararon bajo condiciones basales (sin compuesto) y de tratamiento con compuesto. La actividad del compuesto se mide por los efectos sobre el acortamiento fraccional (FS), en donde el acortamiento fraccional es la relación de la longitud pico la célula en la contracción dividida por la longitud de la célula basal normalizada a 100 % para una célula sin tratar.

35 Tabla 4. Inhibición de la contracción de cardiomiocitos por compuestos seleccionados ^a

ID	Actividad a 0,3 μM	Actividad a 1,0 μM
1	++	+++
2	++	+++
12	n.d.	++
19	n.d.	+
27	++	n.d.
67	n.d.	+++

^a + representa los valores de la inhibición del acortamiento fraccional menores que el 33 %. ++ representa los valores de la inhibición del acortamiento fraccional del 33 % al 66 %. +++ representa los valores de la inhibición del acortamiento fraccional mayores que el 66 %.

40 Ejemplo 76. Efecto farmacodinámico agudo en rata.

Los compuestos representativos se ensayaron en cuanto a su capacidad para modular la contractilidad cardíaca en

una rata como una medida de implicación de diana *in vivo*. El acortamiento fraccional, una medida de la contractilidad, se determinó apreciando el cambio de diámetro del ventrículo izquierdo al final de un sístole/contracción (LVESd) relativo a diástole/relajación (LVEDd) y expresando este cambio como la relación $FS = (LVEDd - LVESd)/LVEDd$. Las ratas Sprague-Dawley machos alimentadas se anestesiaron ligeramente con isoflurano y se midió el acortamiento fraccional de línea de base en la posición paraesternal usando una ecocardiografía transtorácica (TTE). A continuación de esta medición, los animales se recuperaron y recibieron una dosis única de compuesto (4 mg/kg) mediante sonda oral. A las tres horas posteriores a la dosis, se recogieron un segundo y tercer ecocardiogramas bajo anestesia ligera para determinar los efectos de los fármacos sobre la contractilidad. Los efectos se representan en la Tabla 5 como el porcentaje de reducción del acortamiento fraccional de línea de base.

Tabla 5. Inhibición de la contractilidad en rata por compuestos seleccionados^a

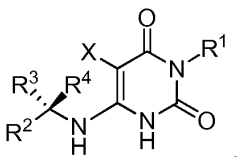
ID	% Reducción en acortamiento fraccionado 3 h después de la dosis
1	+++
45	+
48	+++
49	+++
69	+
70	++
71	+++

^a + representa un cambio relativo en el acortamiento fraccional menor que el 15 %. ++ representa un cambio relativo en el acortamiento fraccional entre el 15-30 %. +++ representa un cambio relativo en el acortamiento fraccional mayor que el 30 %.

Aunque la invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad y comprensión, un experto en la materia apreciará que pueden practicarse ciertos cambios sin modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

10

- (a) alquilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 R^a; o
(b) fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^a;

15

R² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1-5 R^b;

R³ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ y heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros en donde cada R³ está opcionalmente sustituido con 1-2 R^c;

R⁴ es H;

X es un miembro seleccionado del grupo que consiste en H y F;

20

cada R^a se selecciona independiente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} y -CONR^{a1}R^{a2}, en donde cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independiente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{a1} y R^{a2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno están combinados para formar un anillo de 4 a 6 miembros;

25

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, CN, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{b1}, -CO₂R^{b1}, -SO₂R^{b1}, -SO₂NR^{b1}R^{b2}, CONR^{b1}R^{b2}, NR^{b1}R^{b2}, heteroarilo de 5 a 6 miembros y heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con oxo, en donde cada R^{b1} y R^{b2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ u opcionalmente R^{b1} y R^{b2} cuando están unidos a un átomo de nitrógeno están combinados para formar un anillo de 4 a 6 miembros; y

30

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo y alcoxi C₁-C₂, en donde

cada cicloalquilo es un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado;

cada heterocicloalquilo es un sistema de anillo saturado que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35

cada heteroarilo es un sistema de anillo aromático que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y

cada grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, nitro, ciano y alcoxi.

40

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es H.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₃-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.

45

4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclobutilo, isopropilo, isobutilo, 1-metoxipropan-2-ilo, ciclopentilo, 4-tetrahidropirranilo, 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo, 1-(metoxycarbonil)piperidin-4-ilo, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 3-isoxazolilo, 5-isoxazolilo y 1-metil-3-pirazolilo.

50

5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b.

55

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² se selecciona del grupo que consiste fenilo, 3-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-(3-oxazolidin-2-onil)fenilo, 3-(2-metil-1-imidazol)fenilo, 3-(1-pirazolil)fenilo, y 3-(1,2,4-triazol-1-il)fenilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo y 2-metoximetilo.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es metilo.

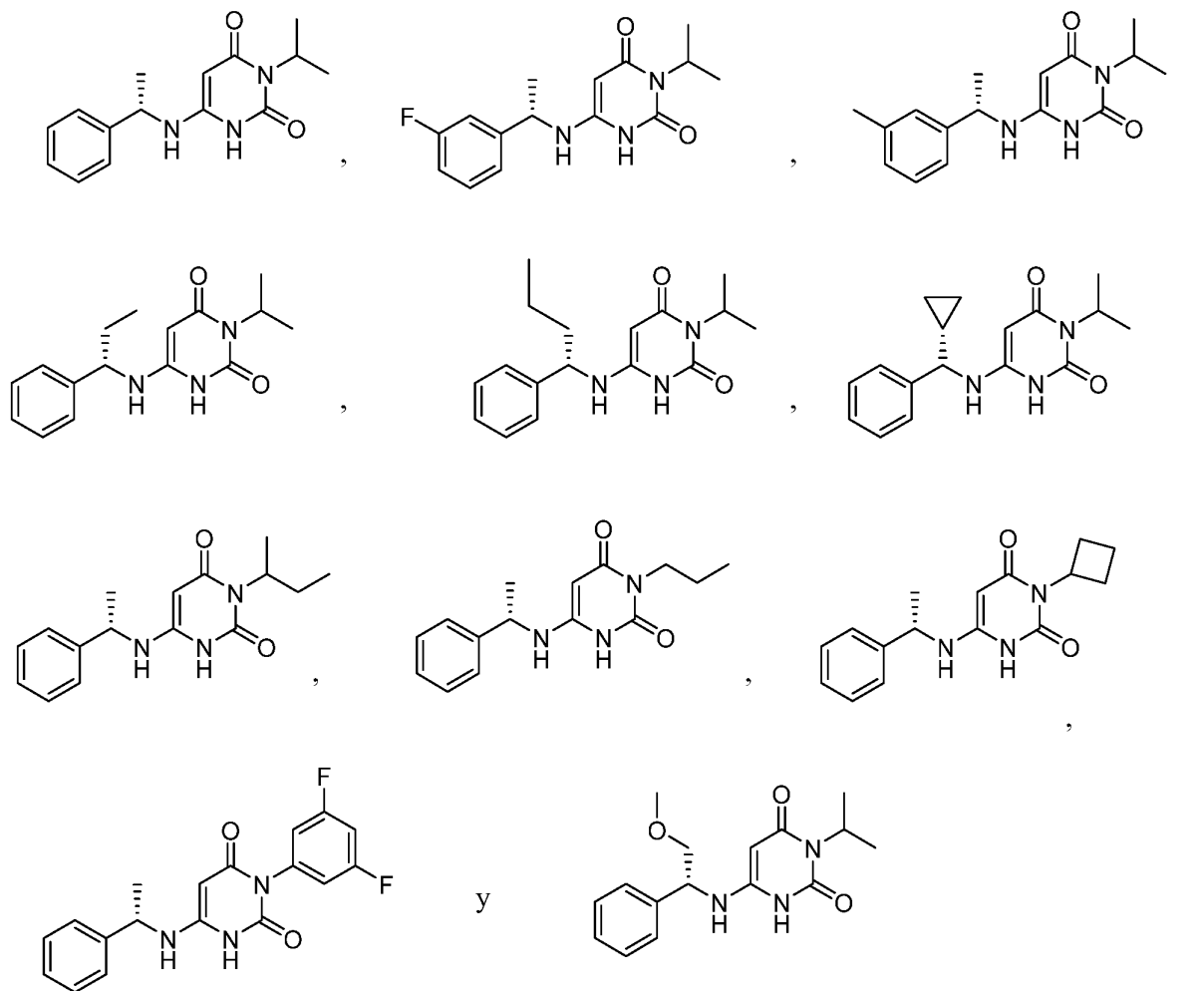
5 9. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es isopropilo; R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b; y R³ es metilo.

10 10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1-2 R^a seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -COR^{a1}, -CO₂R^{a1}, -SO₂R^{a1}, -SO₂NR^{a1}R^{a2} y -CONR^{a1}R^{a2}, en donde cada R^{a1} y R^{a2} se selecciona independiente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄; R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b; y R³ es metilo.

15 11. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada R¹ está opcionalmente sustituido con 1-3 R^a; R² está opcionalmente sustituido con 1-2 R^b; y R³ es metilo.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



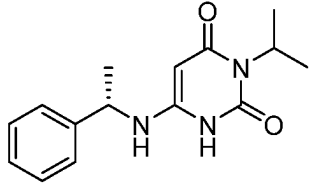
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección seleccionadas del grupo que consiste en:

cardiomiopatía hipertrófica (HCM), un trastorno cardíaco que tiene una característica fisiopatológica asociada a HCM, insuficiencia cardíaca diastólica con fracción de eyección conservada, enfermedad cardíaca isquémica, angina de pecho, cardiomiopatía restrictiva, regurgitación mitral crónica, estenosis aórtica crónica e hipertensión sistémica crónica.

5

15. Un compuesto de la reivindicación **1**, que tiene la fórmula:



,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica de la reivindicación **12**, en donde dicha composición comprende un compuesto de la reivindicación **15** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 17. El compuesto de la reivindicación **15**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de HCM.

18. El compuesto de la reivindicación **15**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca diastólica con fracción de eyección conservada.

20

19. El compuesto de la reivindicación **15**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de disfunción diastólica.

Figura 1

