Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q.F

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-79786

54. **TÍTULO** Derivados de hexahidropirazino [1,2-a] pirimidin-4,7-diona sustituidos en el nitrógeno, método para su producción y su uso como medicamentos.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 487/04 A61K 31/519 A61P 3/04.

71. **SOLICITANTE** Aventis Pharma Deutschland GMBH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. **APODERADO** Luis Patiño Leyva

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 11 de agosto de 2005

SS

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079786 00000000 Folios: 369
Fecha (AMD): 2005-08-11 16:49:32
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 13-09-05

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

SOLICITANTE (71)	Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** Ver Folio 393 Dirección: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania Lugar de Constitución: Alemania Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: FLOHR Stefanie Dirección: St. Galler Ring 142, Nacionalidad o Domicilio: CH-4054 Basel, Suiza	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/000770 Fecha Enero 29 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/072077 A1 Fecha August 26 de 2004

⑥ **Titulo (54)** DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRAZINO[1,2-a]PIRIMIDIN-4,7-DIONA SUSTITUIDOS, EN EL NITRÓGENO, METODO PARA SU PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 487/04 A61K 31/519 A61P 3/04.

⑧ **PRIORIDAD:**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Alemania Alemania	Febrero 13, 2003 Octubre 24, 2003	103 05 885.0 103 49 671.8

⑨ **Comprobante de pago No.** 05 – 59,717 **Fecha** Agosto 9 de 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente;

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
STENGELIN Siegfried	Sachsenring 27,	65817 Eppstein, Alemania
GOSSEL Matthias	Im Lorsbachtal 17a,	65719 Hofheim, Alemania
KLABUNDE Thomas	Richard-Biringer-Weg 11,	65929 Frankfurt, Alemania
STAHL Petra	Pestalozzistrasse 16,	60385 Frankfurt, Alemania
SAFAR Pavel	12431 N Forest Lake Way,	Tucson, AZ 85737 Estados Unidos
SPOONAMORE James	315 W Spring Valley Drive,	Tucson, AZ 85737, Estados Unidos
SMRCINA Martin	11854 North Crescendo Drive,	Tucson, AZ 85737 Estados Unidos
KLEIN Joseph T.	20 Lehigh Road .	Neshanic, NJ 08853 Estados Unidos
MERRIMAN Gregory H.	248 Stonehenge Drive,	Phillipsburg, NJ 08865 Estados Unidos
WHITELEY Brian K.	1404 Route 22 West,	Lebanon, NJ 08833 Estados Unidos
LANTER Carolina	3 Albion Court,	Flemington, NJ 08822 Estados Unidos
BORDEAU Kenneth J.	211 Durham-Nox Road,	Kintersville, PA 18930 Estados Unidos
YANG Zhaoxia	600 Ashwood Avenue,	Roselle Park, NJ 07204 Estados Unidos

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
ladicacion : 85879786 00000000 Folios: 369
echa (AMD): 2005-08 11 16:49:32
'ramite . 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
lependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 59,717
FECHA : AGOSTO 9 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240191	09/08/2005	2,215,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref 57356
Aventis Pharma Deutschland GMBH

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

PHARMACO

5

HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's Name: Aventis Pharma Deutschland GmbH

domiciled in

Company's Domicile: D-65926 Frankfurt am Main Germany

hereby appoint/s

Leave blank: G. Hollmann Restrepo

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with comercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and explotitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all' other' necessary 'legal' faculties, 'and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombro(amos) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que crean convenientes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento, desde ahora, declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro beneficio).

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre [illegible] la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero de 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s) Firma(s)
- Prokurist -

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany

in accordance with the laws of

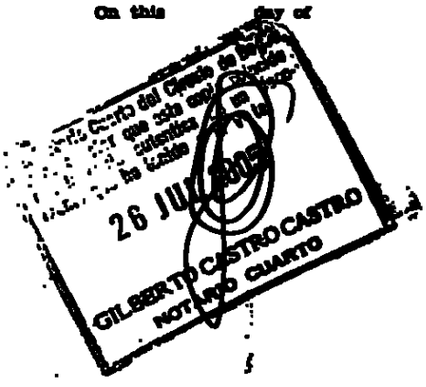
Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of



CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de de 19

N . 10 of the Urkundenrolle 2000

It is officially certified hereby that

Die umstehenden heute vor mir anerkannten Unterschriften der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me - have signed this document.

- persönlich bekannt - werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is confirmed, that the person mentioned sub 1. according t the Commercial Register which has been inspected by the Notary Public today as Prokurist is entitled t jointly with an other authorized person sign for and represent in legally binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die zu 1. genannte Person laut Eintragung im Handelsregister, das vom Notar heute eingesehen wurde, als Prokurist mit einem anderen Zeichnungsberechtigten zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned sub 2. is authorized according to the Authorization of June 2, 1997 to act as proxy and to represent said company legally binding manner together with an other authorized person of this company.

und der zu 2. Genannte aufgrund der vorliegenden Handlungsvollmacht vom 2. Juni 1997 handlungsbevollmächtigt und zugleich mit einem anderen Zeichnungsberechtigten der Firma zur Vertretung dieser Firma berechtigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000

Notary Public
N o t a r

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--

Gebühr §§ 141,32, 45 KostO	DM 20,--
Gebühr § 150 I KostO	DM 20,--
16% Mehrwertsteuer	DM 6,40
	DM 46,40

N o t a r

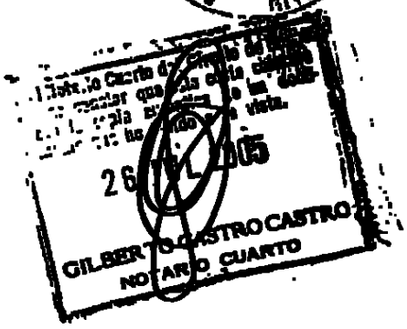
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notars Jr. Hans Christoph Beil und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS
In Vertretung



Schlitz



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA
EN FRANKFURT AM MAIN

C E R T I F I C A

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000

MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA

CONSULADO DE COLOMBIA
FRANKFURT
28 JUL 2005
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US$ 7.00
Fondo Rotatorio: US$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

137357

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESANTEDA LAS FORMALIDADES INDICADAS

26 MAR 2000

GILBERTO CASTRO CASTRO
FUNCIONARIO CURATIVO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 A 10:20

JEFE DE LEGALIZACIONES
JEFE DE BOGOTA D.C.

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----------(continúa en la 2ª página)----------

N ta de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

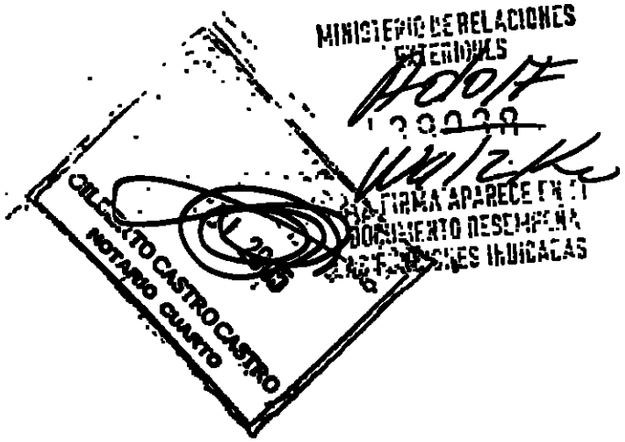
Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional (Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 3433 Minjusticia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,

LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

En Bogotá D.C. 24 FEB 2004 ante mí

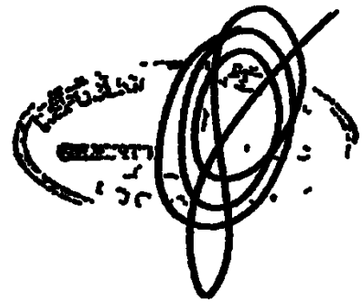
Compareció: GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO

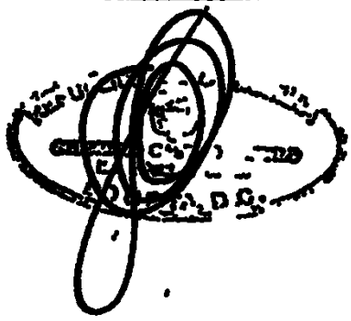
con 28758023

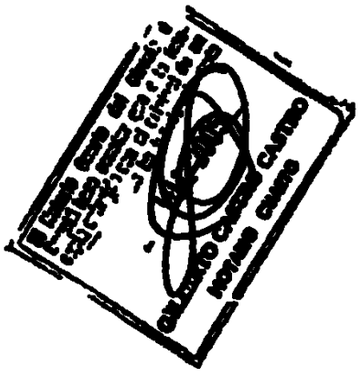
de BOGOTA TP 5903 CSJ

Que la (s) firma (s) que aparece en el documento es (son) suya (s)

En constancia firma (s)







(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072077 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 3/04 // (C07D 487/04, 241:00, 239:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000770

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Januar 2004 (29.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 05 885.0 13. Februar 2003 (13.02.2003) DE
103 49 671.8 24. Oktober 2003 (24.10.2003) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

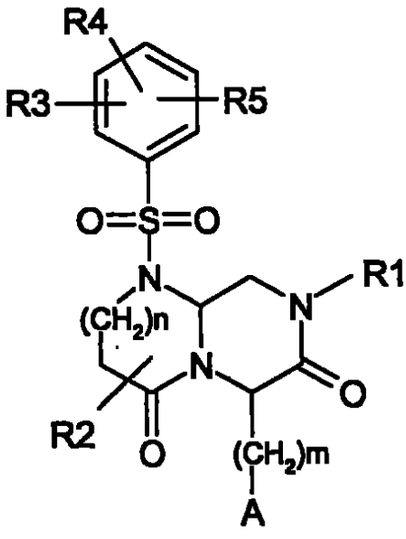
(72) Erfinder: FLOHR, Stefanie; St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel (CH). STENGELIN, Siegfried; Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE). GOSSEL, Matthias; Im Losbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE). KLABUNDE, Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt (DE). STAHL, Petru; Pestalozzistrasse 16, 60385 Frankfurt (DE). SAFAR, Pavel; 12431 N Forest Lake Way, Tucson, AZ 85737 (US). SPOONAMORE, James; 315 W Spring Valley Drive, Tucson, AZ 85737 (US). SMRCINA, Martin; 11854 North Crescendo Drive, Tucson, AZ 85737 (US). KLEIN, Joseph, T.; 20 Lehigh Road, Neshanic, NJ 08853 (US). MERRIMAN, Gregory, H.; 248 Stonehenge Drive, Phillipsburg, NJ 08865 (US). WHITELEY, Brian, K.; 1404 Route 22 West, Lebanon, NJ 08833 (US). LANTER, Carolina; 3 Albion Court, Flemington, NJ 08822 (US). BORDEAU, Kenneth, J.; 211 Durham-Nox Road, Kintersville, PA 18930 (US). YANG, Zhaoxia; 600 Ashwood Avenue, Roselle Park, NJ 07204 (US).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NITROGEN-SUBSTITUTED HEXAHYDROPYRAZINO[1,2-A]PYRIMIDINE-4,7-DIONE DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: STICKSTOFF SUBSTITUIERTE HEXAHYDRO-PYRAZINO[1,2-a]PYRIMIDIN-4,7-DIONDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

z.B. als Anorektika.

(57) Abstract: The invention relates to nitrogen-substituted hexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidine-4,7-dione derivatives, in addition to the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives. The invention also relates to compounds of formula (I), wherein the radicals have the cited meanings, the physiologically compatible salts thereof and methods for the production thereof. Said compounds can be used, for example, as anorectics.

(57) Zusammenfassung: Stickstoff substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel. Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich

WO 2004/072077 A1

(84) **Bestimmungsstaaten** *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

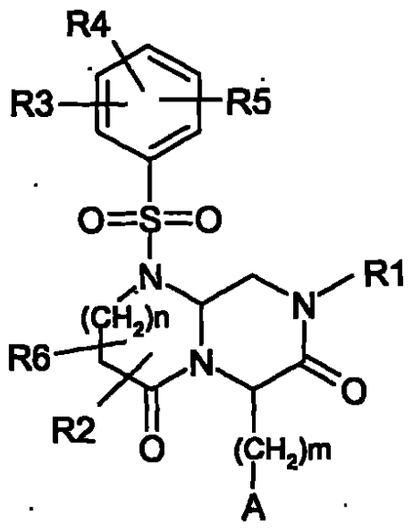
Beschreibung

Stickstoff substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Adipositas geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl,

Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C_1-C_6)-Alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, N(R15)CO(C_1-C_6)-Alkyl oder COO-(C_1-C_6)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Heterocyclus;

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH- (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)-NH- (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, COO-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C_1-C_4-Alkyl)-Heterocyclus, wobei die Alkylengruppen mit F substituiert sein könne;

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, Aryl, Heterocyclus, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C_1-C_6-Alkyl)N^+(C_1-C_4-Alkyl)$_3$;

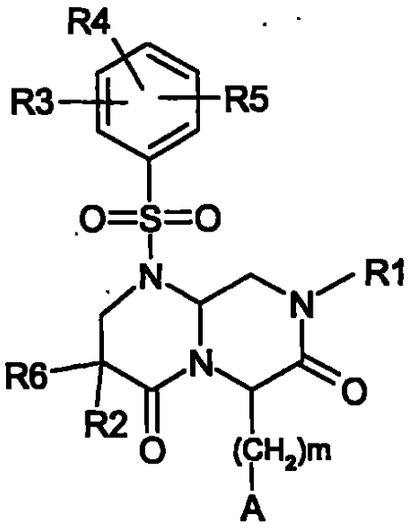
R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Aryl, O-Aryl (C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, O-

(C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$;

R6 H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I der folgenden Struktur Ia



Ia

worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C_1-C_6)-Alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, N(R15)CO(C_1-C_6)-Alkyl oder COO-(C_1-C_6)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Heterocyclus;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH- (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)-NH- (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, COO-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, $(C_1-C_4$-Alkyl)-Heterocyclus;

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, Aryl, Heterocyclus, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringsaysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N$(C_1-C_6$-Alkyl)$N^+(C_1-C_4$-Alkyl$)_3$;

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Aryl, O-Aryl (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-

(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$;

R6 H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Aryl, O-Aryl, (C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia,

worin bedeuten

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C_1-C_6)-Alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, N(R15)CO(C_1-C_6)-Alkyl oder COO-(C_1-C_6)-Alkyl;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Heterocyclus;

m 1;

R1 R8, (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH- (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)-NH- (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, COO-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C_1-C_4-Alkyl)-Heterocyclus;

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, Aryl, Heterocyclus, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C_1-C_6-Alkyl)N^+(C_1-C_4-Alkyl)$_3$;

R3 H

R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl;

R6 H;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia,

worin bedeuten

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C_1-C_6)-Alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, N(R15)CO(C_1-C_6)-Alkyl oder COO-(C_1-C_6)-Alkyl;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Heterocyclus;

m	1;
R1	(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylen-R8;
R8, R9	unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, CF_3;
R2	NH_2, NO_2, CN, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})N^+(C_1-C_4\text{-Alkyl})_3$;
R3	H
R4	F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl;
R5	H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl;
R6	H;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel CON(R11)(R12), so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste in den Substituenten A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Unter Heterocyclus bzw. Heterocyclischer Rest werden Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocylus bzw. der Heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF_3, NO_2, N_3, CN, COOH, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, $SO_2NH(C_1-C_6)$-Alkyl, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)$-Alkyl, $S-(CH_2)_n$-Phenyl, $SO-(C_1-C_6)$-Alkyl, $SO-(CH_2)_n$-Phenyl, $SO_2-(C_1-C_6)$-Alkyl, $SO_2-(CH_2)_n$-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2 substituiert sein kann;
$C(NH)(NH_2)$, NH_2, $NH-(C_1-C_6)$-Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, $NH(C_1-C_7)$-Acyl, Phenyl, $O-(CH_2)_n$-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, $NH(C_1-C_6)$-Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, SO_2-CH_3, COOH, $COO-(C_1-C_6)$-Alkyl, $CONH_2$.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz

verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von

0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente

Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmLichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Adipositas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als Melanocortin-Rezeptor Agonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Krebs, Arthritis, Schlafstörungen, Schlaf Apnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen, Akne, Pigmentierung der Haut, des metabolischen Syndroms, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten, Psoriasis, Mykosen, neurodegenerativer Krankheiten und Alzheimer-Krankheit.

Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder

Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Geeignete Antidiabetika umfassen Insuline, Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesteroltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmitteleinnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glibornurid oder Gliclazid verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid wie z.B. Metformin verabreicht.

Bei wieder einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid wie z.B. Repaglinid verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Thiazolidindion wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten

Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem α-Glukosidase-Inhibitor wie z.B. Miglitol oder Acarbose verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliclazid oder Repaglinid.

Bei noch einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem antihyperlidämischen Wirkstoff oder einem antilipidämischen Wirkstoff wie z.B. Cholestyramin, Colestipol, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Probucol, Ezetimibe oder Dextrothyroxin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden. Solche Wirkstoffe können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, MCH-Antagonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Antagonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, 5HT-Modulatoren, MAO-Hemmer, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, Modulatoren der Entkopplungsproteine 2 oder 3, Leptin-Agonisten, Dopamin-Agonisten (Bromcriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, Antagonisten des Cannabinoid Rezeptors 1, Modulatoren des die Acylierung stimulierende Protein (ASP), PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren, hCNTF-Mimetika oder TR-β-Agonisten.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist das Antiadipositum Leptin oder modifiziertes Leptin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadipositum Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadipositum Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer anderen Ausführungsform ist das Antiadipositum Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Antiadipositum Orlistat.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadipositum Mazindol, Diethylpropion oder Phentermin.

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 24stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
5	50	5 / 2,4	5 / 3,40	31
9	50	5 / 2,06	5 / 3,86	47

Aus der Tabelle ist anzulesen, dass die Verbindungen der Formel I eine gute anorektische Wirkung zeigen und damit sehr gut als Antiadipositum geeignet sind.

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Allgemeine Verfahren

Die bei der Synthese verwendeten Ausgangsmaterialien wurden von Chemikalienlieferanten wie Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster und anderen Firmen bezogen.

Bei der Synthese wurden die funktionellen Gruppen der verwendeten Aminosäurederivate zur Vermeidung von Nebenreaktionen bei den Kopplungsschritten durch Schutzgruppen geschützt. Beispiele für geeignete Schutzgruppen und ihre Verwendung sind in The Peptides, supra, 1981 und in Bd. 9, Udenfriend und Meienhofer (Hrsg.) 1987 beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kamen allgemeine Methoden der Festphasensynthese zur Anwendung. Solche Methoden werden zum Beispiel von Steward und Young in Solid Phase Peptide Synthesis (Freeman & Co., San Francisco 1969) beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Verbindungen mit TentaGel HL12019 Resin (Rapp Polymere, Tübingen) synthetisiert. Dieses handelsübliche Polymer enthält einen Bromacetal-Linker. Diese Art der Kopplung kann durch das von Vojkovsky, T. et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 3162-3163, und Patek, M., Vortrag bei Combinatorial Chemistry 2000, London, 11. – 14. 7. 2000 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) beschriebene Verfahren in alle Arten von Hydroxy-TentaGel eingebaut werden.

Im ersten Syntheseschritt (allgemeines Syntheseschema, siehe Schema 1) wurde Amin in DMSO zum Austausch von Brom in der Bromacetalbindung bei einer hohen Temperatur verwendet. An das dabei entstehende sekundäre Amin auf dem Polymer wurde Fmoc-geschützte Aminosäure gekoppelt. Die Kopplung erfolgte mittels DIC/HOAt oder HATU/DIRA, gewöhnlich in DMF. Die Kopplung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur (RT) oder 4 - 5 Stunden lang bei 55°C durchgeführt. Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe erfolgte mit 50 % Piperidin in DMF (5 + 15 Minuten). Zur Bestimmung der Substitution kann die Menge freigesetztes Fmoc aus der Absorbanz der Lösung bei 302 nm nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers entsprechend der Beschreibung in Krchnak, V. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 53 (1988) 2542 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) ermittelt werden.

Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit Fmoc-beta-alanin (oder Fmoc-alpha-aminosäure oder substituierter Beta-Aminosäure) gekoppelt. Die Kopplung erfolgte mit N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) in Anwesenheit von HOBt, gewöhnlich in DMF. Die Vollständigkeit der Kopplung wurde durch den Ninhydrintest überwacht.

Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe wurde 5 + 15 Minuten lang mit 50 % Piperidin in DMF durchgeführt. Die Menge freigesetztes Fmoc wurde aus der Absorbanz der Lösung bei 302 nm nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers ermittelt.

Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit bis zu 2 Äquivalenten eines geeigneten Sulfonylchlorid/DIEA in DCM oder Acetonitril sulfonyliert. Die Vollständigkeit der Sulfonylierung wurde durch den Ninhydrintest überwacht.

Nach Abschluß des Zusammenbaus des Vorläufers der linearen Verbindung auf dem Polymer wurde die Feststoffphase nacheinander mit DMF und DCM oder THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

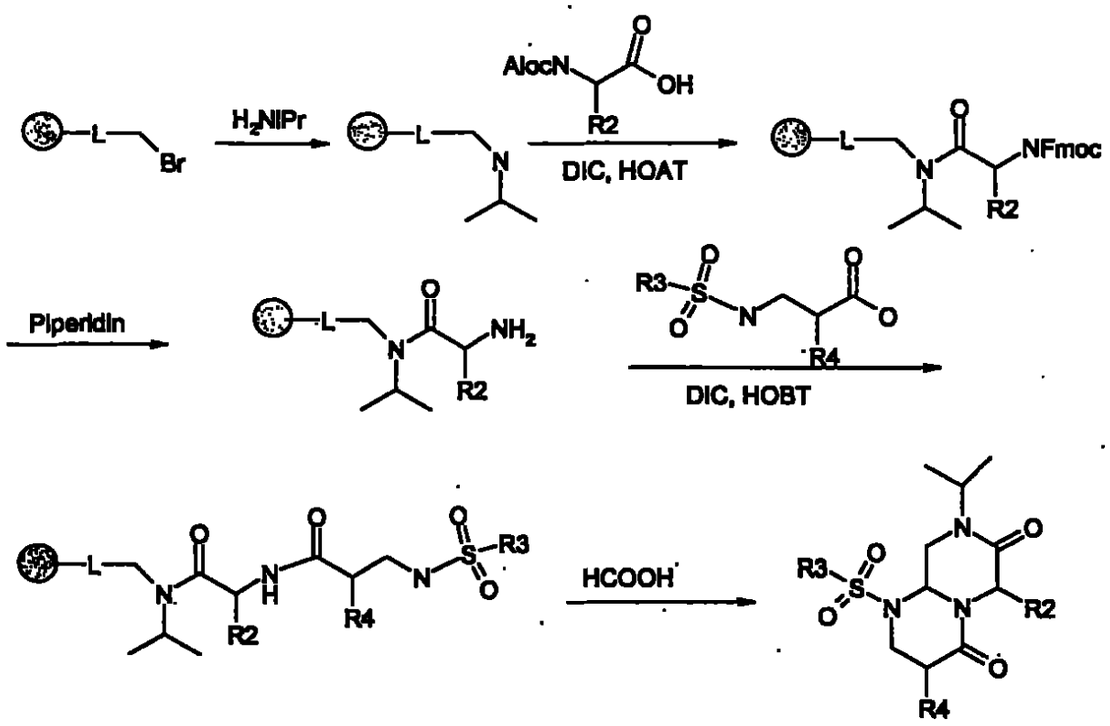
Die zyklative Abspaltung der angestrebten Verbindung erfolgte mit Ameisensäure 18 - 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, 6 Stunden lang bei 50°C oder durch Kombination der beiden Bedingungen. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM oder Ameisensäure gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde in die Ameisensäure-Lösung eingebracht. Die Lösung wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Wasser und Acetonitril gelöst und gefriergetrocknet.

Die getrocknete Verbindung wurde durch HPLC mit einem geeigneten Gradienten von 0,1 % TFA in Wasser und Acetonitril (ACN) gereinigt. Nach dem Auffangen des Peaks, der das angestrebte synthetische Produkt enthält, wurde die Lösung der Verbindung gefriergetrocknet. Zur Bestätigung, daß die richtige Verbindung synthetisiert worden war, wurde die Verbindung einer qualitativen Bestimmung mit Elektrospray-Massenspektrum (LC/MS) und/oder einer NMR-Analyse unterzogen.

Zur Analyse mittels HPLC wurde eine Probe der Verbindung mit dem HPLC-System der Firma Beckman (bestehend aus dem Lösungsmittelzuführsystem 126, dem programmierbaren Detektormodul 166 und dem Autosampler 507e und gesteuert mit Datenstation mit Gold Nouveau-Sofware) mit einer YMC ODS-AM 4,6 x 250 mm-Säule (S-5 (5 µm), YMC, Inc. Wilmington, NC, USA) bei 230 nm analysiert. Bei dieser Einstellung wurde

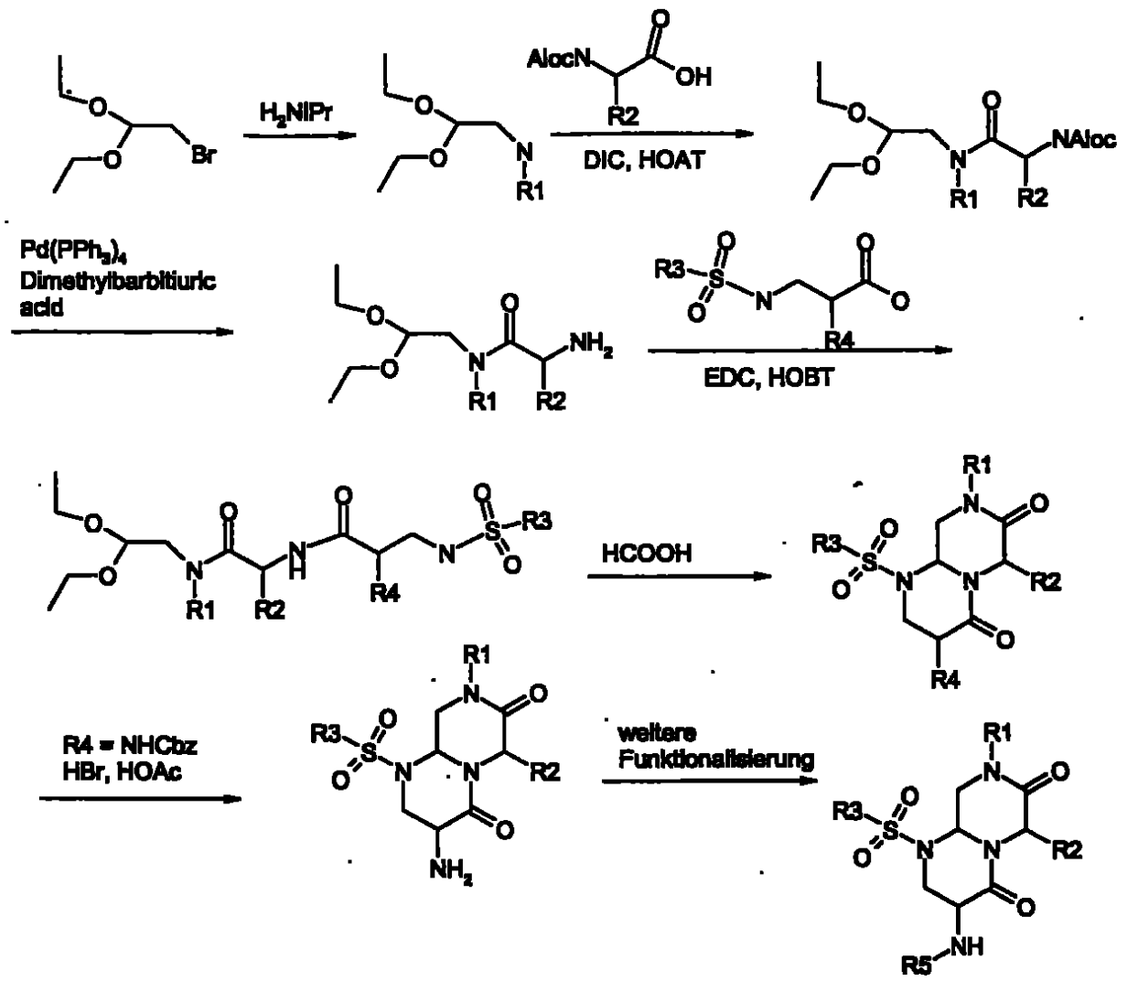
eine Durchlaufgeschwindigkeit von 1mL/min und ein Gradient aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel verwendet.

Schema 1:



Die Verbindungen können in Analogie zur beschriebenen Synthese am Harz auch in Lösung durchgeführt werden. (Schema 2). Anstatt des funktionalisierten Harzes wird in der ersten Stufe 2-Brom-1,1-diethoxy-ethan mit einem primären Amin zur Reaktion gebracht.

Schema 2:



Das erhaltene Produkt wird mit der Aminosäure analog zur Festphasensynthese umgesetzt. Als Aminoschutzgruppe der Aminosäure kann anstatt der FMOC die Allyloxycarbonylschutzgruppe (Aloc) verwendet werden, die nach literaturbekannten Methoden eingeführt (Aloc-Cl, Triethylamin) und abgespalten ($Pd(PPh_3)_4$, Dimethylbarbitursäure)wird.

Die Aminocarbonsäure mit dem Rest R4 wird in Anwesenheit von Triethylamin mit dem Sulfonsäurechlorid zur Reaktion gebracht. Die freie Carbonsäure wird nach der Carbodiimidmethode (EDC, HOBt) oder unter Verwendung von Uroniumsalzen (HATU, HOAt) mit dem freien Amin, das durch Abspaltung der Alocgruppe erhalten wurde, gekoppelt.

Die Cyclisierung verläuft unter sauren Bedingungen und die Abspaltung der Benzyloxycarbonyl (Cbz)-gruppe wird mittels HBr in Eisessig vorgenommen. Anschließende Funktionalisierung verläuft analog, wie oben beschrieben.

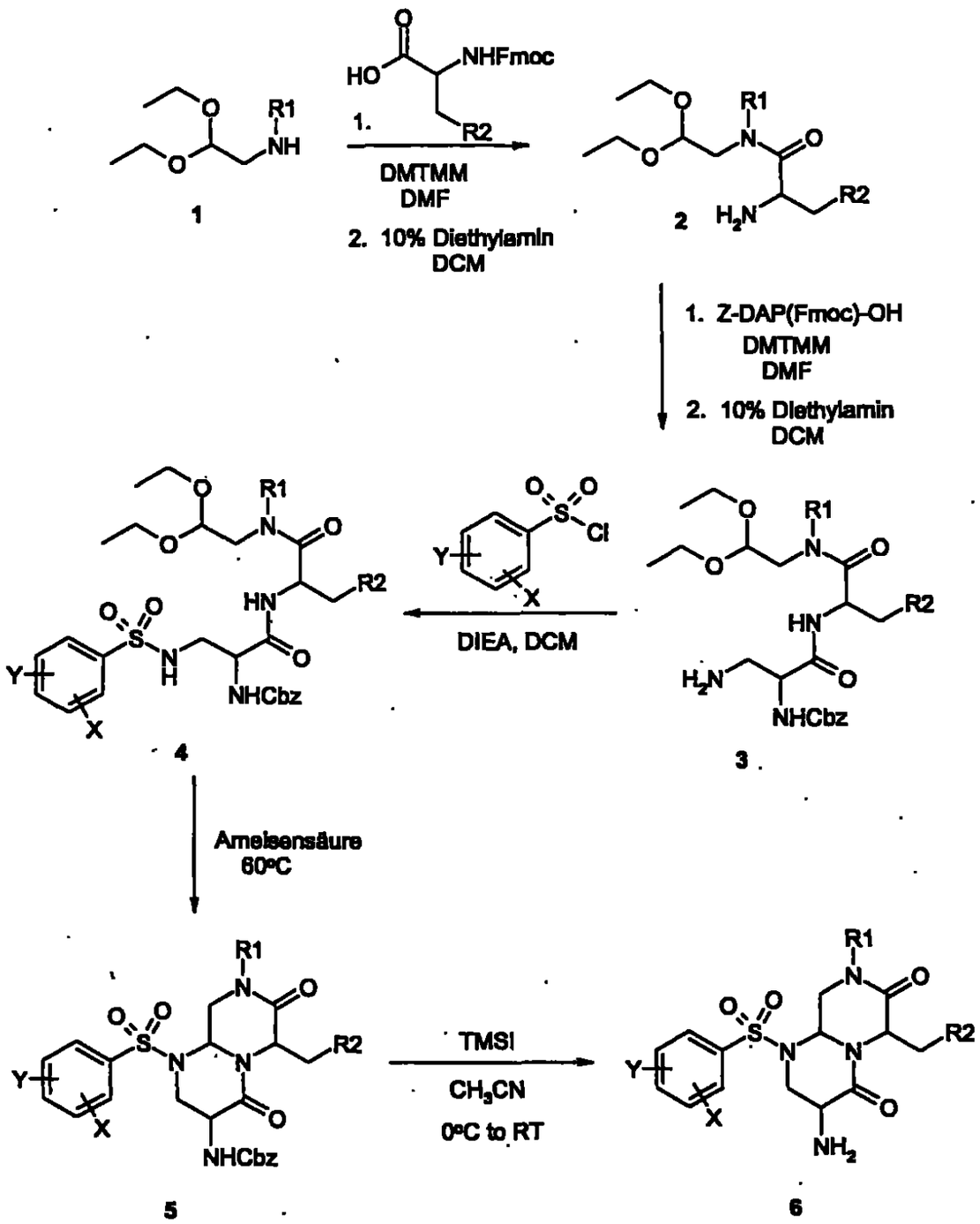
Zur Reinigung des Produkts wurde eine Probe der gefriergetrockneten Rohsubstanz in einem Gemisch aus 0,1%iger wäßriger TFA mit 10 - 50 % Acetonitril oder in Essigsäure gelöst. Die Lösung der Verbindung wurde gewöhnlich durch eine Spritze filtriert, die mit einem 0,45-µm-Filter ACRODISC 13 CR PTFE (Gelman Sciences; Ann Arbor, MI, USA) verbunden war. Ein entsprechendes Volumen der filtrierten Lösung der Verbindung wurde in eine halbpräparative C 18-Säule (YMC ODS-AM, S-5 (5 µm), 20 x 150 mm, YMC, Inc., Wilmington, NC, USA) eingespritzt. Die Durchlaufgeschwindigkeit eines Gradienten aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel wurde mittels des SYSTEM GOLD HPLC der Firma Beckman (System Gold, programmierbares Lösungsmittelmodul 126 und programmierbares Detektormodul 166, gesteuert mit SYSTEM GOLD-Software) aufrechterhalten. Die Elution der Verbindung wurde mittels UV-Detektion bei 230 oder 280 nm überwacht. Nach Identifizierung des Peaks der zu synthetisierenden Verbindung mit LC/MS wurde die Verbindung aufgefangen, gefriergetrocknet und einer biologischen Prüfung unterzogen.

Nach der Reinigung wurden Verbindungen mit basischen Gruppen als Trifluoracetate gewonnen. Hydrochloride dieser Verbindungen lassen sich durch Behandlung des Trifluoracetats der Verbindung mit einem Überschuß an HCl/Dioxan leicht darstellen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde das Hydrochlorid der Verbindung mit Diethylether ausgefällt und durch Filtrieren isoliert.

LC/MS erfolgte mit PE Sciex API 150EX und Sciex MassChrom-Software, ausgestattet mit einem Liquid Handler Gilson 215, zwei Flüssigkeitsmodulen Shimadzu LC-10AD, einem Detektor Shimadzu SPD-10A, einer Säule Keystone Betasil C-18 (2 x 30 mm, 3 µm, Durchlaufgeschwindigkeit des Acetonitril-/Wasser-/0,1 %TFA-Gradienten 0,7 mL/min) im ES+-Modus.

Bei der NMR-Analyse wurden die Proben in DMSO-d_6 (Aldrich) mit einem Avance DPX 300 der Firma Bruker gemessen.

Schema 3:



Die in Schema 3 gezeigte Synthese wurde in Analogie zu der anderen Lösungssynthese durchgeführt. Dabei wurden die Amidknüpfungen jeweils mit DMTMM als Kupplungsreagenz durchgeführt. Außerdem wurde wie in der Festphasenchemie Fmoc als Schutzgruppe

eingesetzt, die mit Diethylamin wieder abgespalten wurde. Das Sulfonamid wurde nicht bereits bei der zweiten Amidknüpfung mit eingeführt, sondern nach dieser unter Verwendung von Diethylamin als Base gebildet. Die Abspaltung der Cbz-Gruppe erfolgte mit TMSI in Acetonitril. Alle weiteren Funktionalisierungen wurden analog wie oben beschrieben durchgeführt.

Die bei den Synthesen verwendeten Reagenzien und Bausteine stammen von verschiedenen Lieferanten wie Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster, Rapp Polymere usw.

Sofern nichts anderes angegeben ist, kamen bei den chemischen Analysen folgende Methoden zur Anwendung:

Flüssigkeitschromatographische/massenspektrometrische Analyse (LC/MS): Agilent 1100 LC mit Massenspektrometer-Detektor. Verwendet wurden: Waters (YMC) Combiscreen Pro C18 4,6 x 33,5 µ, 120 A, 3 Minuten lang mit 10 % Acetonitril (0,1 % Trifluoressigsäure) und 90 % Wasser (0,1 % Trifluoressigsäure) bis 0 % Acetonitril (0,1 % Trifluoressigsäure) und 100 % Wasser (0,1 % Trifluoressigsäure). 1-minütige Durchlaufzeit und anschließend 1-minütige Äquilibrierung zu den Ausgangsbedingungen. Elektrospray-Massenspektrometrie, positiver Modus (wenn nicht anders angegeben).

Präparative LC: Halbpräparative Flüssigkeitschromatogramme wurden mit einem Gilson 215 Liquid Handler aufgezeichnet, einem für Analysen und halbpräparative Verfahren geeigneten Gerät. Mobile Phase: Wasser (0,1 % TFA) und Acetonitril (0,1 % TFA). Die Proben wurden zunächst mit analytischen Methoden untersucht. Danach kam ein entsprechendes halbpräparatives Verfahren zur Anwendung. 5 % bis 100 % Acetonitril, 12 Minuten (wenn nicht anders angegeben). Zur Anwendung kamen Waters (YMC) Combiscreen-Säulen zur Analyse, 4,6 x 50 pro C18, 5 µ, 120 A. Halbpräparative Säulen Waters Combiscreen 20 x 50,5 µ, 120 A.

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden mit 0;25 mm dicken, glasverstärkten Kieselgelplatten 60F-254 aufgezeichnet.

Flash-Chromatographie: Dieses Verfahren wurde nach der von Still, W. C., Kahn, M. und Mitra, A. in J. Org. Chem. 1978, 43, 2923 beschriebenen Methode durchgeführt oder an die im Handel erhältlichen Systeme wie Biotage Horizon, Isco Opix oder Companion angepaßt. Dabei kamen die in den Versuchsbeispielen angegebenen Lösungsmittelsysteme zum Einsatz:

Mikrowellensynthese: Sofern nichts anderes angegeben ist, wurden die Mikrowellenreaktionen im Personal Chemistry Creator, Optimizer oder im Synthesizer durchgeführt.

Alle berechneten Massen werden monoisotop angegeben.

Abkürzungen

Wenn nicht anders angegeben, haben die Abkürzungen in den nachstehenden Beispielen folgende Bedeutung:

ACN = Acetonitril

Aloc = Allyloxycarbonyl

DIC = Diisopropylcarbodiimid

EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid

FMOC = 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl

DCE = 1,2-Dichlorethan

DEA = Diethylamin

DIEA = Diisopropylethylamin

$NaBH_3CN$ = Natriumcyanoborhydrid

DMAP = N,N'-Dimethylaminopyridin

DMF = N,N-Dimethylformamid

THF = Tetrahydrofuran

DIC = Diisopropylcarbodiimid

DMSO = Dimethylsulfoxid

DCM = Dichlormethan (auch als Methylenchlorid bezeichnet)

DMTMM = 4-(4,6-Dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl]-4-methyl-morpholinium chlorid

HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol

HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol

HATU = Dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylen-dimethyl-ammoniumhexafluorphosphat

EtOAc = Ethylacetat

HOAc = Essigsäure

Et_3N = Triethylamin

HCl = Salzsäure

HBr = Bromwasserstoffsäure

HPLC = Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

TEA = Triethylamin

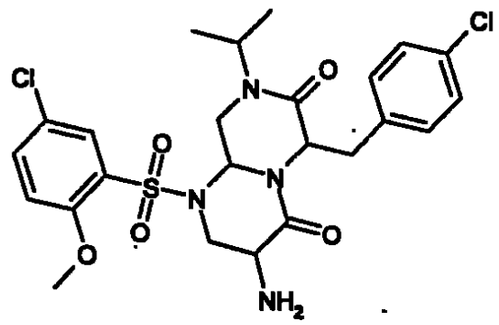
TMSI = Trimethylsilyliodid

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Beispiel 1

3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



0,35 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-(S)-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Z-Dap(Fmoc) (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

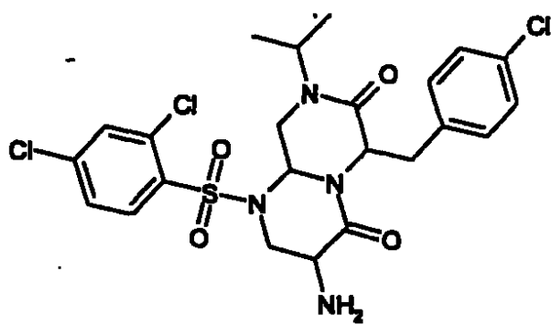
Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in DCM (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 mL Ameisensäure versetzt, bei Raumtemperatur 16 Stunden lang und bei 50 – 55 °C 6 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur mit 5 mL 37 % HBr/HOAc behandelt und im Vakuum verdampft. Das Hydrobromid des Produkts wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und abfiltriert. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 554,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 555,3.

Beispiel 2

3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



0,7 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.
Fmoc-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Cbz-Dap(Fmoc) (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

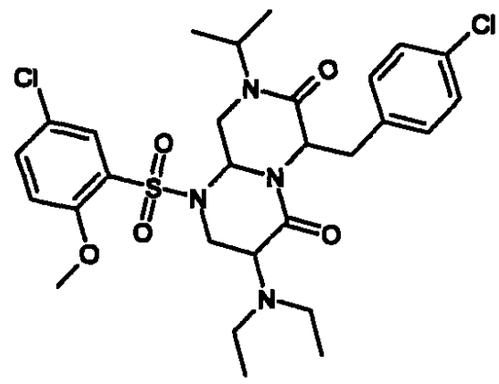
Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in DCM (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 15 mL Ameisensäure versetzt, bei Raumtemperatur 16 Stunden lang und bei 50 - 55°C 6 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur mit 10 mL 37 % HBr/HOAc behandelt und im Vakuum verdampft. Das Hydrobromid des Produkts wurde durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und abfiltriert. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 558,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 559,3.

Beispiel 3

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-3-diethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

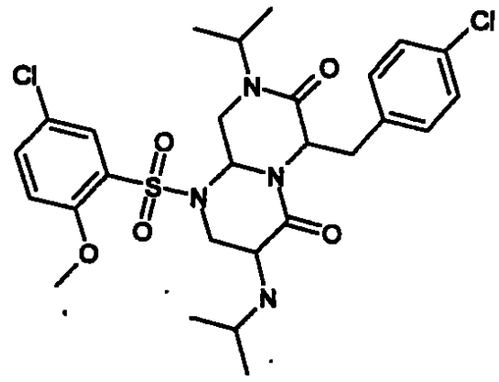


50 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrochlorid (Beispiel 1) wurden in 3 mL Methanol gelöst und mit 100 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 100 µl Acetaldehyd und 1 mL 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et_3N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 610,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611,4.

Beispiel 4

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

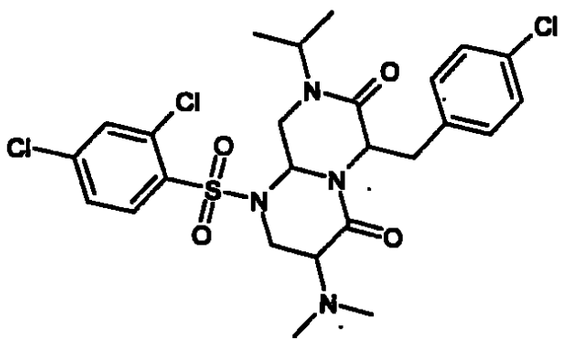


50 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 1) wurden in 5 mL Methanol gelöst und mit 200 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 400 µl Aceton und 1 mL 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et_3N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 596,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 597,3.

Beispiel 5

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

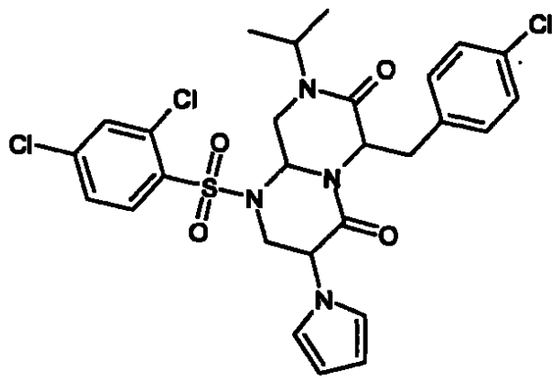


200 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 15 mL Methanol gelöst und mit 600 µl Essigsäure versetzt. Dieser Lösung wurden 0,5 mL 37 %iges, wäßriges Formaldehyd und 3 mL 1M-Natriumcyanoborhydrid-Lösung in THF zugesetzt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch verdampft, in 5 % Et_3N in Ethylacetat suspendiert und durch eine kleine Kieselgelsäule filtriert. Das Elutionsmittel wurde verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 586,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 587,3.

Beispiel 6

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrol-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

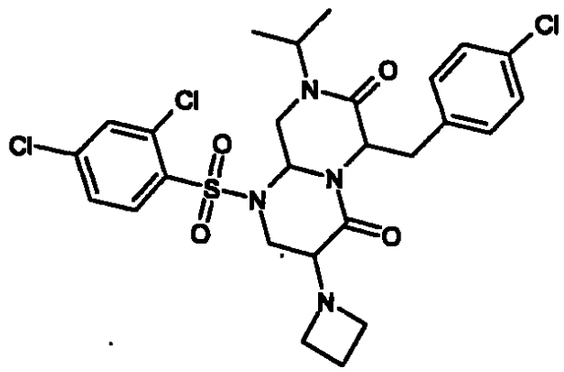


64 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 1 mL Wasser suspendiert und mit 1 mL DCE versetzt. Dieses Gemisch wurde mit 2 Äquivalenten 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde lang bei 80°C gerührt. Die DCE-Phase wurde entfernt und die wässrige Phase wurde zweimal mit DCE extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden verdampft, und die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 608,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 609,4.

Beispiel 7

3-Azetidin-1-yl-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

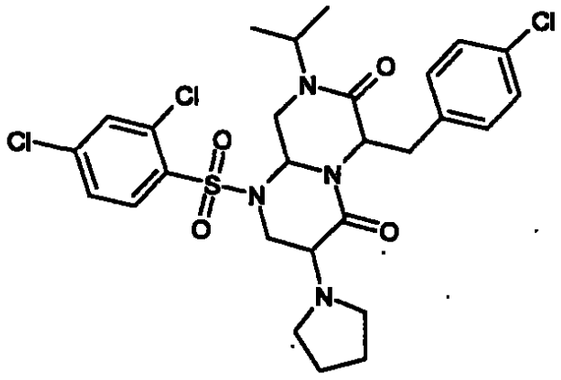


32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 1 mL Wasser suspendiert und mit 2 mL 1-Butanol versetzt. Diesem Gemisch wurden 1 mMol Kaliumcarbonat und 200 µl 1,3-Dibrompropan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei 90°C gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 % Et_3N/Ethylacetat suspendiert, filtriert und verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 598,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 599,3.

Beispiel 8

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

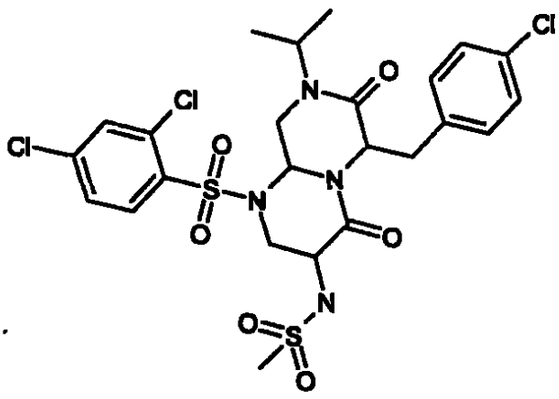


32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 1 mL Wasser suspendiert und mit 2 mL 1-Butanol versetzt. Diesem Gemisch wurden 1 mMol Kaliumcarbonat und 200 µl 1,4-Dibrombutan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden lang bei 90°C gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde in 5 % Et_3N/Ethylacetat suspendiert, filtriert und verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 612,11 (berechnet, monoisotop,); Meßwert $(M+H)^+$: 613,4.

Beispiel 9

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

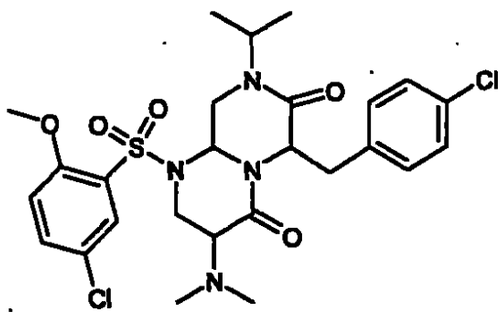


64 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) wurden in 3 mL DCM gelöst. Der Lösung wurden 0,5 mMol Triethylamin und 1,5 Äquivalente Methansulfonylchlorid zugesetzt. Nach 2 Stunden wurden 0,5 mL Dimethylamin in THF zugegeben, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 636,04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 637,4.

Beispiel 10

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



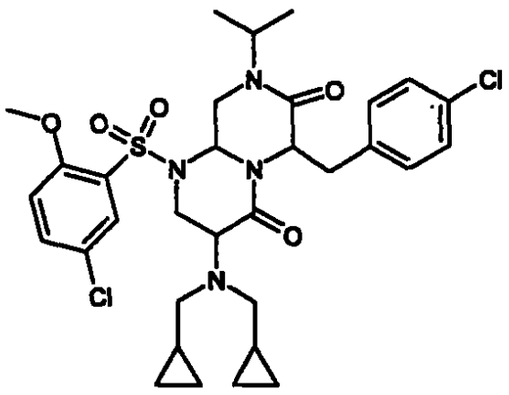
Die Verbindung in Beispiel 10 wurde nach dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2-methoxy-5-chlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 1), synthetisiert.

MG = 582,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 583,3.

Beispiel 11

3-(Bis-cyclopropylmethyl-amino)-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy- benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



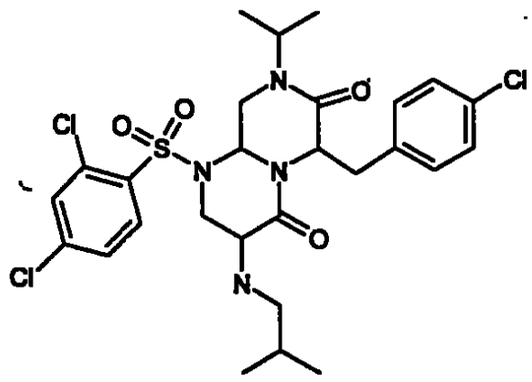
Die Verbindung in Beispiel 11 wurde nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 10 Äquivalenten Cyclopropancarboxaldehyd synthetisiert.

MG = 662,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 663,4.

Beispiel 12

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-isobutylamino-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



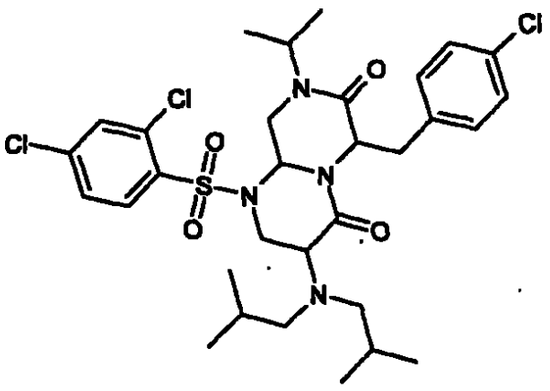
Die Verbindung in Beispiel 12 wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 4 Äquivalenten Isobutyraldehyd synthetisiert.

MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 615,4.

Beispiel 13

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-diisobutylamino-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



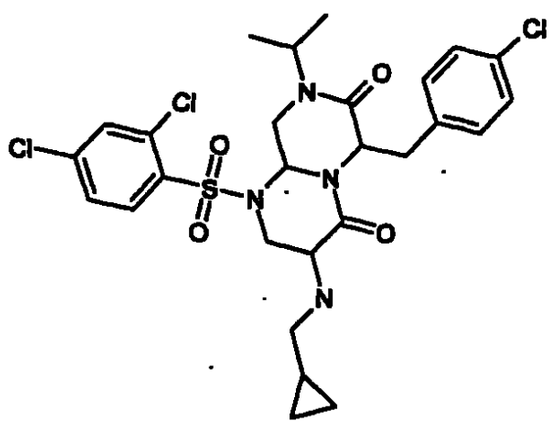
Die Verbindung in Beispiel 13 wurde nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 20 Äquivalenten Isobutyraldehyd synthetisiert.

MG = 670,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 671,3.

Beispiel 14

6-(4-Chlor-benzyl)-3-(cyclopropylmethyl-amino)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



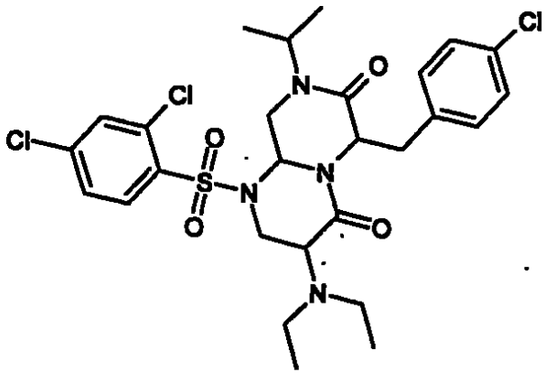
Die Verbindung in Beispiel 14 wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 5 Äquivalenten Cyclopropylcarboxaldehyd synthetisiert.

MG = 612,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 613,4.

Beispiel 15

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-diethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

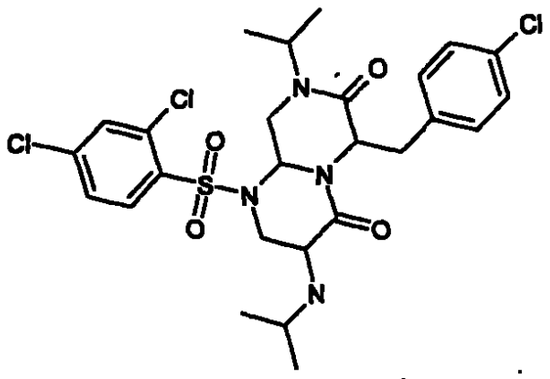


Die Verbindung in Beispiel 15 wurde nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 2) synthetisiert.
MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 615,3.

Beispiel 16

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

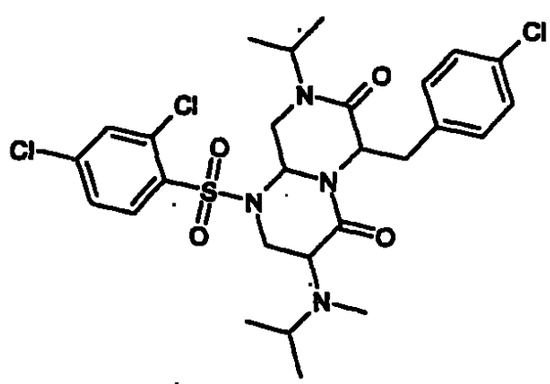


Die Verbindung in Beispiel 16 wurde nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 2), synthetisiert.
MG = 600,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 601,3.

Beispiel 17

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(isopropyl-methyl- amino)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

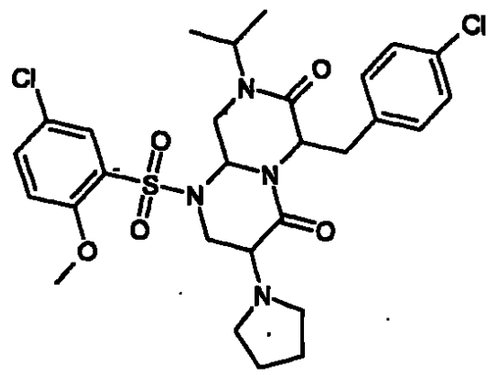


Die Verbindung in Beispiel 17 wurde nach dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-isopropylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 16), synthetisiert.
MG = 614,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 615;4.

Beispiel 18

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

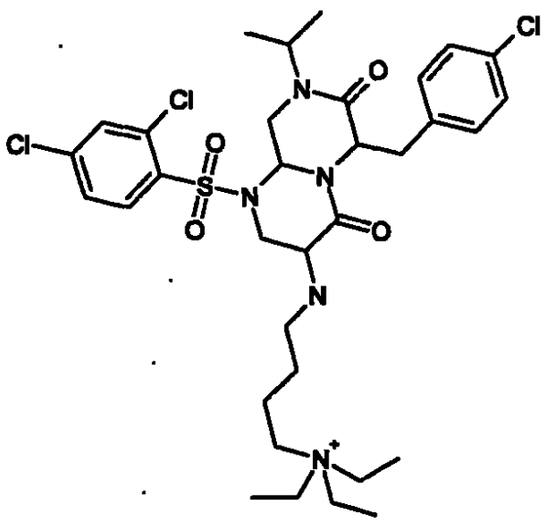


Die Verbindung in Beispiel 18 wurde nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren, ausgehend von 3-Amino-6-(4-Chlorbenzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (Beispiel 1), synthetisiert.
MG = 608,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 609,4.

Beispiel 19

{4-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylamino]-butyl}-triethyl-ammonium

Struktur:



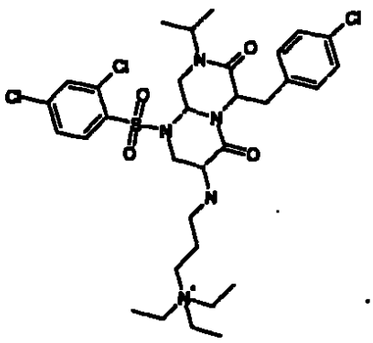
32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) in 1mL Dichlorethan wurden mit 200 µl Triethylamin und 100 µl 1,4-Dibrombutan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 60 Stunden lang bei 60 °C aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Das reine Titelverbindungs-Trifluoracetat wurde nach Reinigung des Filterrückstands mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung.

MG = 714,24 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M): 714,4.

Beispiel 20

{3-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylamino]-propyl}-triethyl-ammonium

Struktur:



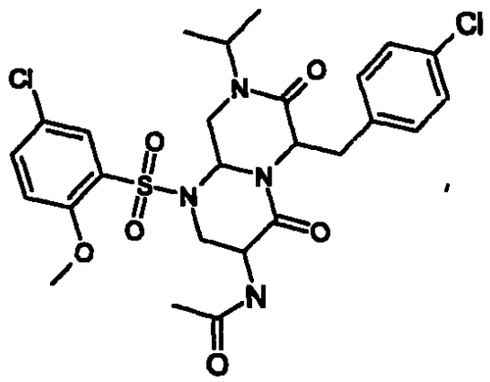
32 mg 6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-3-amino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion-hydrobromid (Beispiel 2) in 1mL Dichlorethan wurden mit 200 µl Triethylamin und 100 µl 1,3-Dibrompropan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 60 Stunden lang bei 60°C aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Das reine Titelverbindungs-Trifluoracetat wurde nach Reinigung des Filterrückstands mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren" beschriebene System und Verfahren zur Anwendung.

MG = 700,23 (berechnet, monoisotop); Messwert: 700,4.

Beispiel 21

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Struktur:



a) 2-Allyloxycarbonylamino-3-(4-chlor-phenyl)-propionsäure

Ausgehend von 10 g 4-Chlorphenylalanin und 8 mL Chlorameisensäureallylester wird das Produkt nach literaturbekannten Vorschriften (Et_3N, Methanol) erhalten.
MG = 283.71 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 284.1.

b) {2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbaminsäureallylester

Zu einer Lösung von 5.7 g 2-Allyloxycarbonylamino-3-(4-chlor-phenyl)-propionsäure, 3.5 g (2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-amin, 6.8 g HOAt in 30 mL DMF wird 7.8 mL DIC getropft und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeengt und über Flashchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/3 gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 440.97 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 441.15

c) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Zu einer Lösung aus 13.2 g {2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-allylcarbamat , 18.9 g Dimethylbarbitursäure in 140 mL Methylenchlorid wird unter Argonschutzgasatmosphäre 10 mg Palladiumtetrakistriphenylphosphin gegeben und 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeengt und über Flashchromatographie an Kieselgel (Eluent Methylenchlorid, 1% Et_3N, 0-10% Methanol) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 356.90 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 311.10

d) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure
Zu einer Lösung von 2.3 g 3-Amino-2-benzyloxycarbonylamino-propionsäure in 20 mL 1N NaOH-Lösung wird eine Lösung aus 3.8 g 5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonylchlorid in 5 mL Dioxan getropft. Unter pH-Kontrolle (pH>7) lässt man 12 h rühren, senkt den pH unter 7 durch Zugabe von Zitronensäure und extrahiert die Reaktionslösung anschließend mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.
Produkt mit MG = 442.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert : $(M+H)^+$: 442.95

e) (2-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-1-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbamatsäure benzyl ester
Zu einer Lösung aus 124 mg 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure in 1 mL DMF werden 52 mg EDC, 45 mg HOBt und 100 µl N-Ethylmorpholin gegeben. Dazu tropft man eine Lösung aus 100 mg 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid in 1 mL DMF und lässt 12 h rühren. Die Reaktionslösung wird filtriert mit Essigsäureethylester versetzt und anschließend mit 5% wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit Chromabond XTR wird unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 780.24 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 735.1

f) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 218 mg (2-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-1-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy- ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester in 3 mL Ameisensäure wird 12 h bei Raumtemperatur und anschließend 5 h bei 55°C gerührt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 688,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$:689.41

g) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Eine Lösung aus 79 mg [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 2 mL einer 33%Lösung aus HBr in Eisessig wird 2 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit wässriger Natriumcarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 554,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 555.12

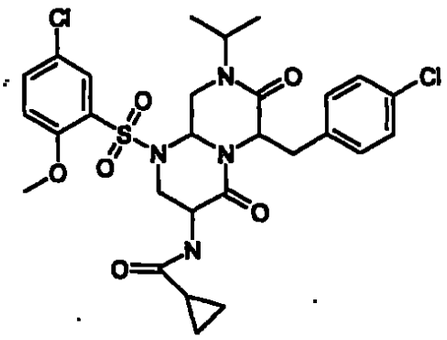
h) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Eine Lösung aus 7 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 2.4 µl Essigsäureanhydrid, 0.5 mg DMAP in 1.5 mL Pyridin wird 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und durch Flashchromatographie an Kieselgel mit dem Eluent Methylenchlorid mit einem Gradient von 0 – 10% Methanol gereinigt.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 597.13

Beispiel 22

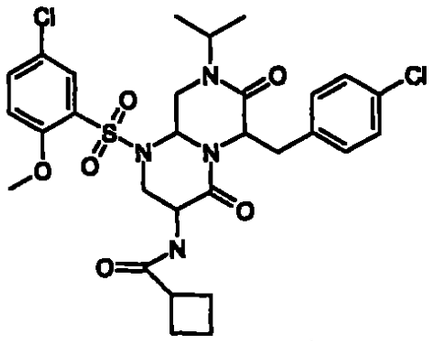
Cyclopropancarbonsäure- [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid



Zu einer Lösung von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion (56 mg, 0.10 mmol) in 1 mL Dichlormethan und 26 mg (0.20 mmol) Diisopropylethylamin werden 11 mg (0.105 mmol) Cyclopropancarbonylchlorid gegeben. Nach zwei Stunden rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung chromatographisch an 1 g Kieselgel (Eluent EtOAc/DCM; Gradient 0-20%) gereinigt. Es werden 42 mg des gewünschten Produktes erhalten. MW = 622 (berechnet, monoisotop), Meßwert ($M+H)^+$ = 623.10

Beispiel 23

Cyclobutancarbonsäure- [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid

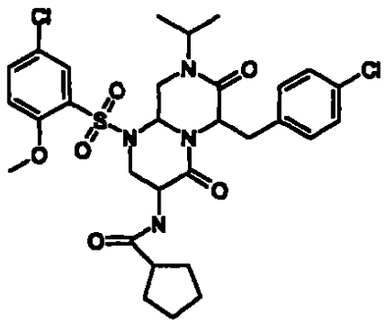


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Cyclobutancarbonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636,16 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 637.11

Beispiel 24

Cyclopentancarbonsäure- [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

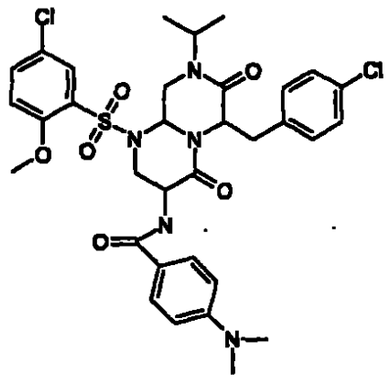


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Cyclopentancarbonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG =650,17 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 651.12

Beispiel 25

4-Dimethylamino –N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-benzamid

Struktur:

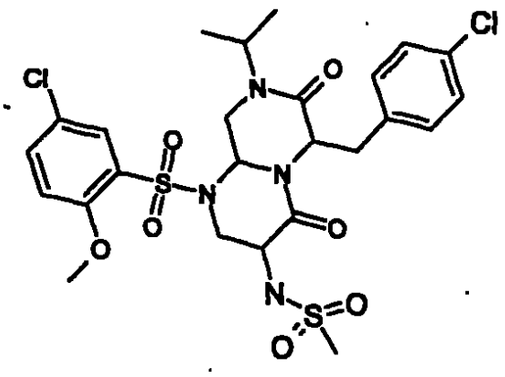


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von 4-Dimethylaminobenzoylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 701,18 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 702.12

Beispiel 26

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



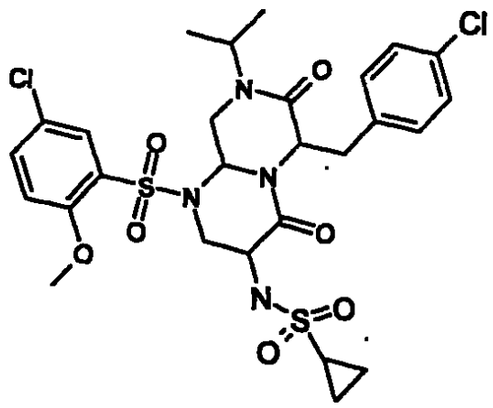
Zu einer Lösung aus 5 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 1 mL Methylenchlorid und 3 µl Et_3N wird bei 0°C 1.8 µl Mesylchlorid getropft. Es wird 2 h gerührt und anschließend mit wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt.

Man erhält als Rückstand das gewünschte Produkt mit MG = 632,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 633.10

Beispiel 27

N- [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-cyclopropansulfonamid

Struktur:

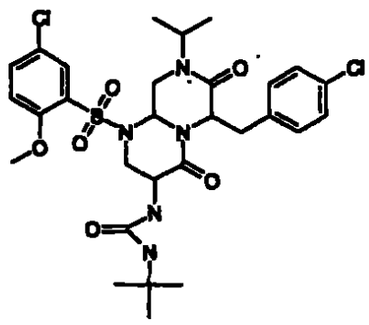


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 26 unter Verwendung von Cyclopropansulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 658,11 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$:659.10

Beispiel 28

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl- 4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

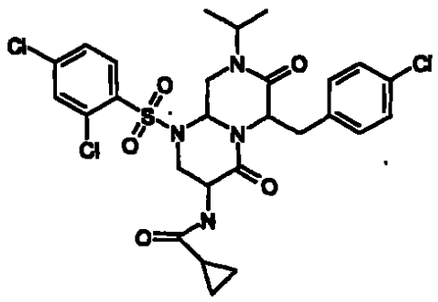


Eine Lösung aus 30 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion und 7,6 µl Et_3N in 500 µl Dioxan wird mit 5,4 mg tert-Butylisocyanat versetzt Die Lösung wird 6h auf 50 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über HPLC (Waters-Xterra™ MS C18, 5 µm, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 653,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 654.13

Beispiel 29

Struktur:



Methode A:

a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,4-Dichlor-benzolsulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 446,01 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H-CO_2)^+$: 403,00.

b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,4- dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784,186 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-CO_2+H)^+$: 741,10

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,4 - dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 693,05

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 559,10

e) Cyclopropancarbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid.

Eine Lösung von 15 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 3,2 mg Cyclopropancarbonsäure in 110 µl DMF wird auf 0°C gekühlt und mit 11,2 mg HATU, 4,1 mg HOAt und 11,6 µl Et_3N versetzt. Die Lösung wird 10 min bei 0 °C gerührt und anschließend 4 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in Essigester und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über HPLC (Waters-Xterra™ MS C18, 5 µm, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 627.13

Methode B

a) {2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Zu einer Lösung von 505 mg (1.2 mmol) N-Fmoc-4-Cl-Phe-OH in 2 mL DMF werden 210 mg (1.2 mmol) (2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-amine and 376 mg (1.20 mmol) DMTMM gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird sie

mit 40 mL Diethylether extrahiert und mit 10 mL Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird chromatographisch an 10g SiO_2 (Eluent DCM gefolgt von 20%EtOAc/DCM) gereinigt. Es werden 530 mg des gewünschten Produktes als Öl erhalten. MG = 578.26 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 579

b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Eine Lösung aus 530 mg (0.915 mmol) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-methyl-propionamid in 15 mL einer 20% Diethylamin DCM Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum aufkonzentriert und chromatographisch an 5 g SiO_2 (Eluent DCM gefolgt von 20% EtOAc/DCM gefolgt von 20% MeOH/DCM) gereinigt. Es werden 320 mg des gewünschten Produktes als Öl erhalten. MG= 356.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$ = 357

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Z-Dap-Fmoc-OH wurde mit 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid unter denselben Bedingungen wie unter a) beschrieben gekuppelt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG= 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$ = 821.43

d) (2-Amino-1-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester wurde die Fmoc-Schutzgruppe unter Verwendung von Diethylamin abgespalten, wobei die Methode wie unter b) beschrieben, genutzt wurde. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG= 576.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$ = 577.22

e) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Zu einer Lösung von 3.2 g (5.54 mmol) (2-Amino-1-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester in 75 mL DCM werden 1.94 mL (11.09 mmol) DIEA und 1.5 g (6.1 mmol) 2,4-Dichlorphenyl-sulfonylchlorid gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch an 100 g SiO_2 (Eluent DCM gefolgt von 20% EtOAc/DCM) gereinigt. Es werden 2.78 g des gewünschten Produktes als farbloser Schaum erhalten. MG= 784.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+ = 807.24$

f) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Eine Lösung von 2.74 g (3.49 mmol) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester in 45 mL Ameisensäure wurde über 6 h auf 60°C erwärmt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand chromatographisch an 40 g SiO_2 (Eluent DCM gefolgt von 20% EtOAc/DCM) gereinigt. Es werden 2.25 g der cyclisierten Verbindung als farbloser Feststoff erhalten. LC/MS MG= 692.1 (berechnet, monoisotop); Meswert $(M+H)^+ = 693$

g) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Zu einer Lösung von 250 mg (0.36 mmol) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 10 mL CH_3CN werden bei 0°C 206 mL (1.44 mmol) Trimethylsilyl iodid (TMSI) zugegeben. Man läßt die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 h nach. Zu der Reaktionslösung werden 5 mL MeOH gegeben und anschließend die Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über eine 5g SCX Kartusche gereinigt (elutiert mit MeOH gefolgt von 3N NH_3/MeOH). Es werden 185 mg der gewünschten Verbindung als weißes Pulver erhalten. LC/MS 558,07(berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 559,10

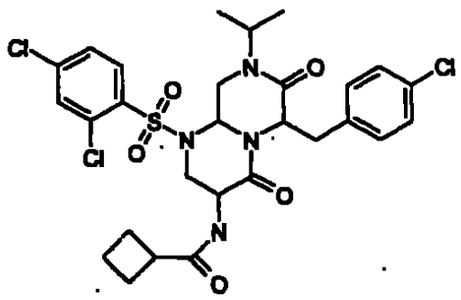
g) Cyclopropancarbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid.

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22.

Beispiel 30

Cyclobutancarbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid

Struktur:

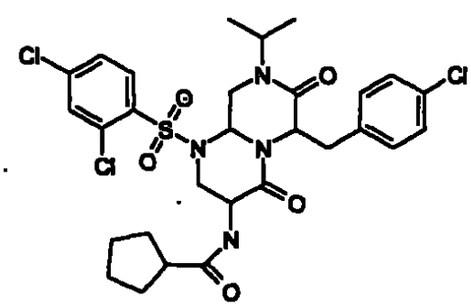


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Cyclobutancarbonylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.11 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 641.09

Beispiel 31

N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-cyclopentancarbonsäureamid

Struktur:



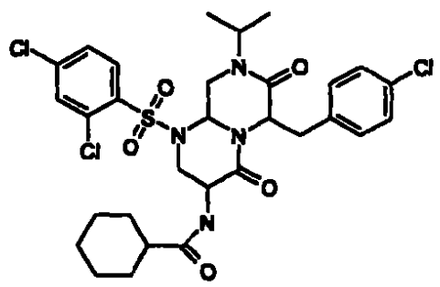
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Cyclopentancarbonylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-

isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654,12 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 655.1

Beispiel 32

Cyclohexancarbonsäure-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

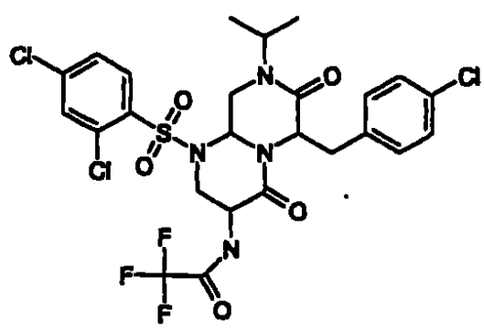
Struktur:



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Cyclohexancarbonylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668,14 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 669.11

Beispiel 33

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-acetamid

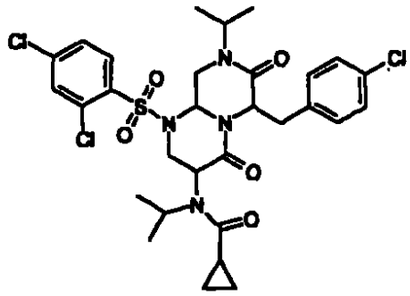


40 mg (0,071 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in 1,5 mL DCM gelöst und mit 0,024 mL (0,17 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid und 0,075 mL (0,43 mmol) DIEA versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei 50°C gerührt. Nach Zugabe von 1 mL Wasser

wurde die organische Phase isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO_2 (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 4 %) ergab 21 mg Substanz. MG (berechnet, monoisotop) = 654,05; MG (Meßwert) = 655,06.

Beispiel 34

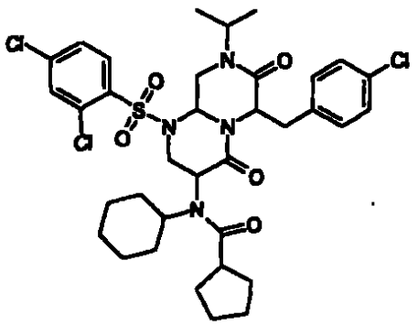
Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid



0,2 g (0,36 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in 12 mL MeOH gelöst und mit 1,6 mL Aceton und anschließend mit 0,8 mL CH_3COOH und 4 mL $NaCNBH_3$ (1,0M in THF) versetzt. Nach 1 Stunde wurde im Vakuum eingeengt, mit 5 mL EtOAc versetzt und mit 5 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Eine Flash-Chromatographie der Rohsubstanz an 20 g SiO_2 (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 50 %) ergab 182 mg des Zwischenprodukts als Öl, das für den darauffolgenden Kopplungsschritt verwendet wurde. 30 mg (0,05 mmol) des Zwischenprodukts wurden in 1 mL DCM mit 0,026 mL (0,149 mmol) DIEA und 0,0055 mL (0,0598 mmol) Cyclopropancarbonylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 mL Wasser wurde die organische Phase isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Die Rohsubstanz wurde an 4 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 %). Man erhielt 21,4 mg der gewünschten Verbindung. MG (berechnet, monoisotop) = 668.14; MG (Meßwert) (M^+H) = 669.

Beispiel 35

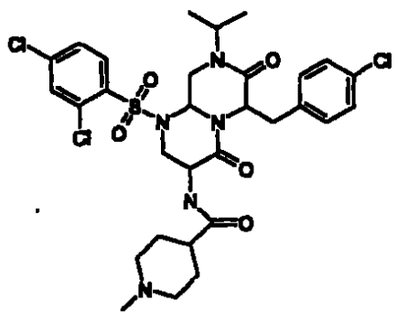
Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-cyclohexyl-amid



Beispiel 35 wurde analog dem Beispiel 34 unter Verwendung von Cyclohexanon bei der reduktiven Aminierung synthetisiert. Zur Amidknüpfung wurde Cyclopentancarbonylchlorid verwendet. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG=736.20 (berechnet, monoisotop), Messwert: $(M+H)^+ = 737.15$

Beispiel 36

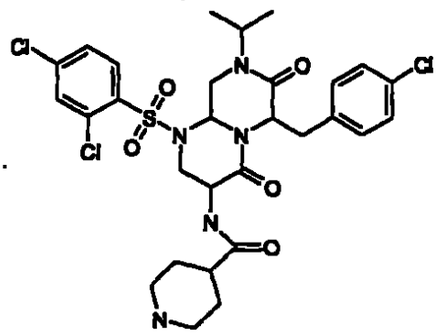
1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 1-Methyl-piperidin-4-carbonsäure hydrochlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 683,15 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 684.38

Beispiel 37

Piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid

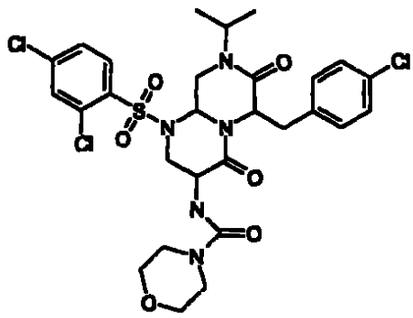


Ein Gemisch aus 100 mg (0,179 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 2 mL DCM, 23 mg (0,178 mmol) DIEA und 51 mg (0,181 mmol) Benzyl-4-(chlorcarbonyl)tetrahydro-1(2H)-pyridincarboxylat wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde einer Flash-Chromatographie an 2 g SiO_2 unterzogen (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 20 %). Man erhielt 119 mg des Zwischenprodukts 4-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester. Die bei der LC/MS erzielten Ergebnisse (erwartetes, monoisotopes MG = 803, Meßwert (M^+H) = 804) stimmten mit der Struktur überein.

Einer Lösung von 104 mg (0,129 mmol) 4-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester in 2,5 mL Acetonitril wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 103 mg (0,517 mmol) Iodtrimethylsilan zugesetzt. Nach 2 Stunden wurde das Gemisch eingeengt. Der Rückstand wurde auf einer Ionenaustauscherpatrone Varian Bond-Elut SCX gereinigt (Elution mit Methanol, anschließend mit 3N-NH_3 in Methanol). Das gereinigte Amin wurde in das Chlorhydratsalz umgewandelt. Man erhielt 75 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS (erwartetes, monoisotopes MG = 669.13; Meßwert (M^+H) = 670)

Beispiel 38

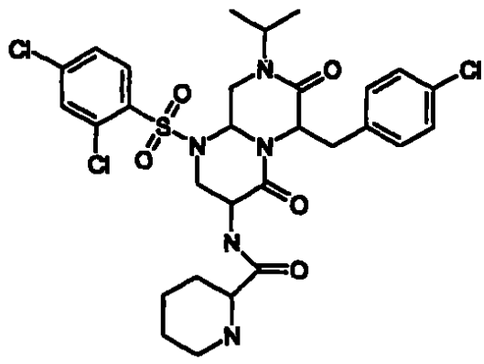
Morpholin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Eine Lösung von 50 mg (0,089 mmol) des Amins 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 1,8 mL DCM/THF (1 : 1) wurde mit 47 µl (0,268 mmol) Hünig-Base versetzt. Dem Reaktionsgemisch wurden dann 80 mg (0,268 mmol) Triphosgen langsam zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, mit H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Dieses Zwischenprodukt wurde in 1 mL THF gelöst und mit 31 µl (0,178 mmol) Hünig-Base sowie 12 mg (0,134 mmol) Morpholin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit EtOAc verdünnt, mit H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an 4 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 1 - 8 %). Man erhielt 36 mg der gewünschten Substanz als farblosen Feststoff. LC/MS (erwartetes MG = 671.11; Meßwert (M^+H) = 672).

Beispiel 39

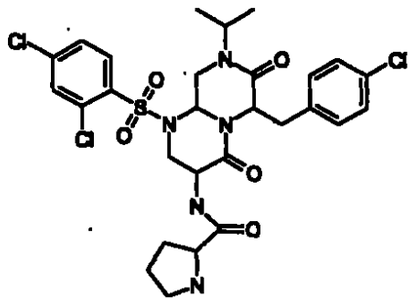
Piperidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Eine Lösung von 0,05 g (0,089 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 2 mL DMF wurde mit 24,7 mg (0,089 mmol) 4-(4,6-Dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinchlorid x H_2O (DMTMM) und anschließend mit 31,3 mg (0,089 mmol) Fmoc-Pip-OH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 8 mL Diethylether und 5 mL Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde isoliert, erneut mit 5 mL Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO_2 (MeOH/DCM als Eluentensystem, Gradient 0 - 2 %) und ergab 82 mg des FMOC-geschützten Zwischenprodukts in Form eines weißen Feststoffs. Mittels LC/MS konnte gezeigt werden, daß es sich um das gewünschte Zwischenprodukt handelte. Eine Lösung von 70 mg (0,078 mmol) des FMOC-Zwischenprodukts in 2 mL 10%igem Diethylamin in DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und auf der Gilson-Apparatur C18 mittels präparativer HPLC gereinigt (CH_3CN (0,1 % TFA)/H_2O (0,1 % TFA), Gradient 5 - 100 %). Die gewünschten Fraktionen wurden im Vakuum eingeengt. Man erhielt 33,9 mg des entsprechenden TFA-Salzes der gewünschten Verbindung. LC/MS MG (berechnet, monoisotop) = 669.13; Meßwert (M^+H) = 670,11.

Beispiel 40

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

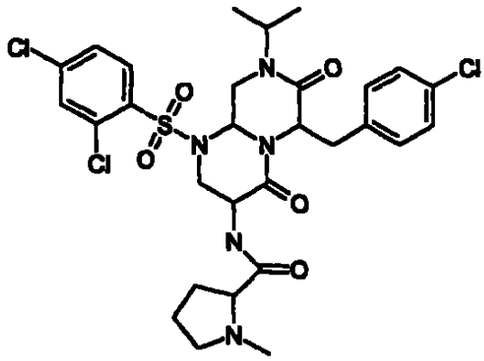


Ein Gemisch aus 50 mg (0,089 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 1 mL DCM, 23 mg (0,178 mmol) DIEA und 32 mg (0,090 mmol) Fmoc-Pro-Cl wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Das Gemisch wurde an 2 g SiO_2 chromatographisch gereinigt (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 20 %). Man erhielt 72 mg des Zwischenprodukts 2-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester.
LC/MS:(berechnet, monoisotop MG = 877, Meßwert (M^+H) = 878)

Ein Gemisch aus 60 mg (0,068 mmol) 2-[6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-ylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester und 2 mL 15%iges Diethylamin in DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingeengt und einer Flash-Chromatographie an 2 g SiO_2 unterzogen (Elution mit DCM, EtOAc und anschließend mit 10 % Methanol/EtOAc). Das Amin wurde in das Chlorhydratsalz umgewandelt. Man erhielt 30 mg Feststoff. Dieser wurde mittels präparativer Reverse-Phase(RP) HPLC weiter gereinigt. Man erhielt 17 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS (berechnet, monoisotop MG = 655.12; Meßwert (M^+H) = 656)

Beispiel 41

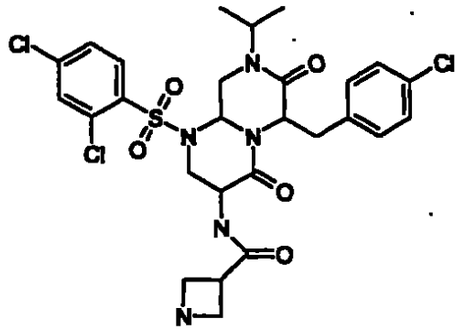
1-Methyl-pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid



Einer Lösung von 93 mg (0,142 mmol) des Amins aus Beispiel 40 in 7,5 mL Methanol wurden 0,3 mL (5,2 mmol) Essigsäure, 0,25 mL (3,33 mmol) Formaldehyd (37 % in Wasser) und 1,5 mL (1,5 mmol) Natriumcyanborhydrid (1M in THF) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit 10 mL DCM verdünnt, mit 7N-NH_3 in Methanol basisch gestellt, filtriert und eingeengt. Dieser Rückstand wurde durch präparative RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 50 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS (berechnet, monoisotop MG = 669; Meßwert (M^+H) = 670)

Beispiel 42

Azetidin-3-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

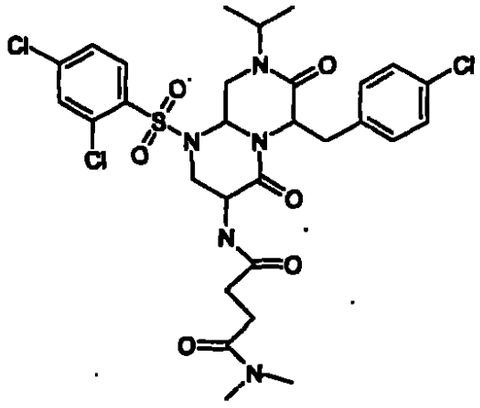


Eine Lösung von 0,1 g (0,179 mmol) des Amins 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 5 mL DMF wurde mit 49,5 mg (0,179 mmol) 4-(4,6-Dimethoxy[1,3,5]triazin-2-yl)-4-methylmorpholinchlorid x H_2O (DMTMM) und anschließend mit 58 mg (0,179 mmol) 1-Fmoc-azetidin-3-carbonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 50 mL Diethylether und 50 mL Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde isoliert, 2mal mit je 50 mL Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung mittels Flash-Chromatographie an 20 g SiO_2 (MeOH/DCM als Eluentensystem, Gradient 0 - 10 %) ergab 117 mg des FMOC-geschützten Zwischenprodukts in Form eines weißen Feststoffs. Dieser wurde im nächsten Schritt verwendet. Eine Lösung von 50 mg (0,058 mmol) des FMOC-Zwischenprodukts in 1,5 mL

10%igem Diethylamin in DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und auf der Gilson-Apparatur C18 mittels präparativer HPLC gereinigt (CH_3CN (0,1 % TFA)/H_2O (0,1 % TFA)). Die Fraktionen wurden im Vakuum eingeengt. Man erhält 21,6 mg des TFA-Salzes des gewünschten Produktes. MG (berechnet, monoisotop) = 641.11; Meßwert (M^+H) = 641,99.

Beispiel 43

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-N',N'-dimethyl-succinamide

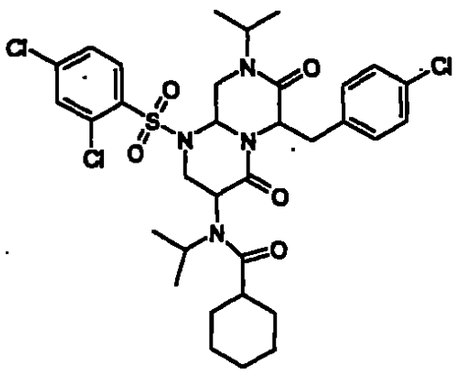


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von N,N-Dimethylsuccinamidsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 685.13 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 686.30

Beispiel 44

Cyclohexancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid

Struktur:

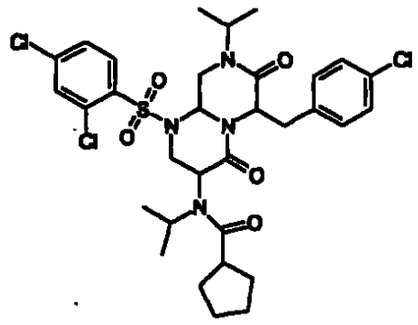


Beispiel 44 wurde analog zu Beispiel 34 unter Verwendung von Cyclohexancarbonyl chlorid im Amidknüpfungsschritt synthetisiert. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 710.19 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 711.18

Beispiel 45

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid

Struktur:

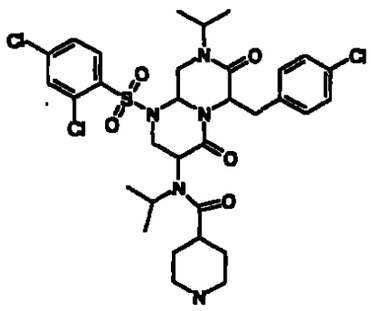


Beispiel 45 wurde analog zu Beispiel 34 unter Verwendung von Cyclopentan carbonylchlorid im Amidknüpfungsschritt synthetisiert. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.17 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 697.17

Beispiel 46

Piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-isopropyl-amid

Struktur:

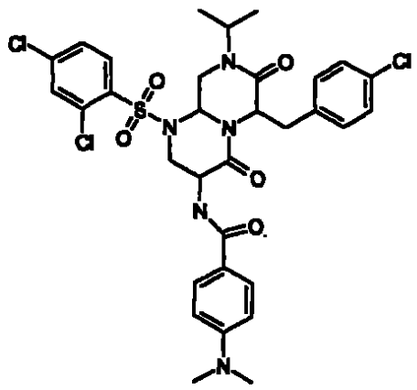


Im Beispiel 46 erfolgte die Synthese nach den unter 34 beschriebenen Verfahren. 4-Chlorcarbonylpiperidin-1-carbonsäurebenzylester kam im Kupplungsschritt zur Anwendung und ergab die Cbz-geschützte Verbindung. Zur Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe wurden bei 0°C 0,0283 mL (0,199 mmol) TMSI und 2 mL CH_3CN zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage lang gerührt, im Vakuum eingeengt und durch eine mit 1 g SCX gepackte und mit MeOH angefeuchtete Säule eluiert. Die Verunreinigungen wurden mit MeOH eluiert. Durch Elution mit 2N-NH_3 in MeOH wurde das gewünschte Amin gewonnen. Dann wurde im Vakuum eingeengt und mit 0,1 mL 1,0M-HCl in Diethylether versetzt. Das dabei entstandene Salz wurde zermahlen, 4mal mit je 2 mL Diethylether gewaschen und eingeengt. Man erhielt 0,025 g der gewünschten Verbindung.. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 711.18; Meßwert (M^+H) = 712,11.

Beispiel 47

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

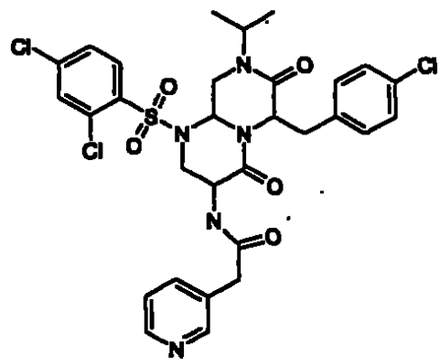
Struktur:



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 4-Dimethylaminobenzoesäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 705.13 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 706.21

Beispiel 48

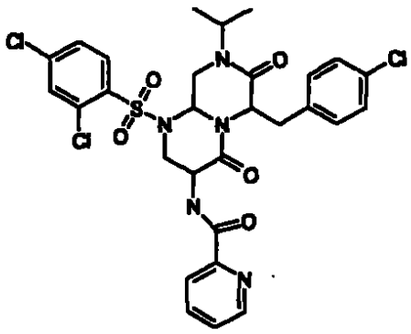
N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-2-pyridin-3-yl-acetamid



Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 3-Pyridylessigsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 677.10 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 678.07

Beispiel 49

Pyridin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

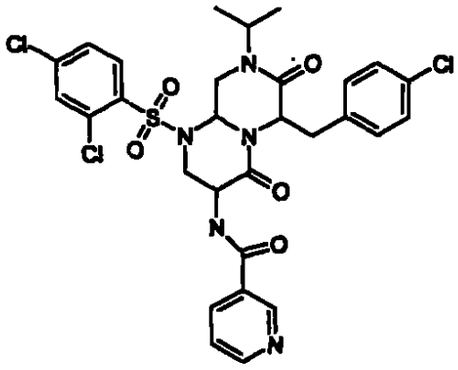


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von Picolinsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 663.09 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 664.22

Beispiel 50

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:

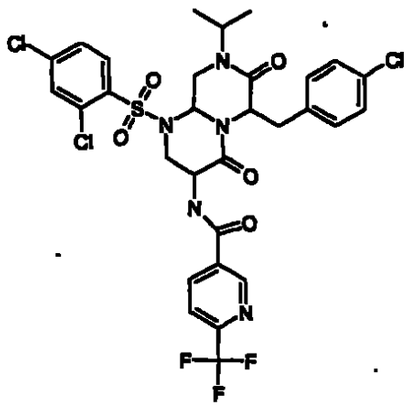


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Nicotinoylchlorid *HCl und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 663.09 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 664.11

Beispiel 51

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-6-trifluormethyl-nicotinamid

Struktur:

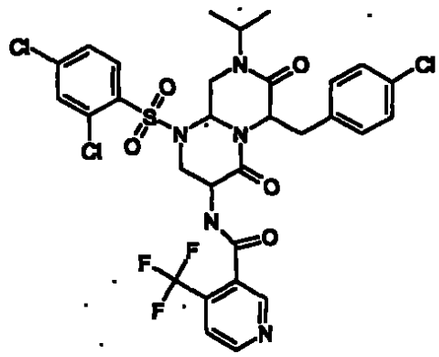


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von 6-(Trifluormethyl)-nicotinoylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 731.08 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 732.01

Beispiel 52

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-trifluormethyl-nicotinamid

Struktur:

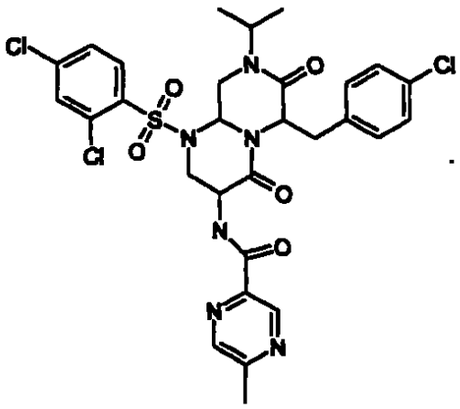


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 4-(Trifluormethyl)-nicotinsäure und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 731.08 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 732.07

Beispiel 53

5-Methyl-pyrazin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)- 8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

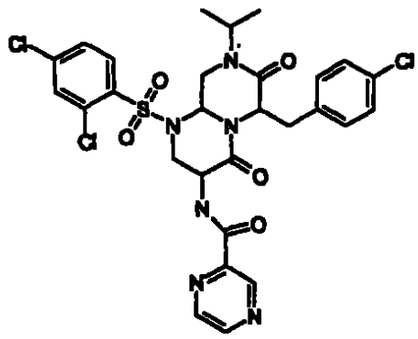


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 678.10 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 679.06

Beispiel 54

Pyrazin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)- 8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



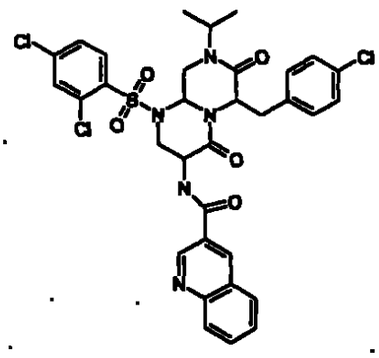
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 22 unter Verwendung von Pyrazin-2-carbonylchlorid und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-

pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 664.08 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 665.05

Beispiel 55

Quinolin-3-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

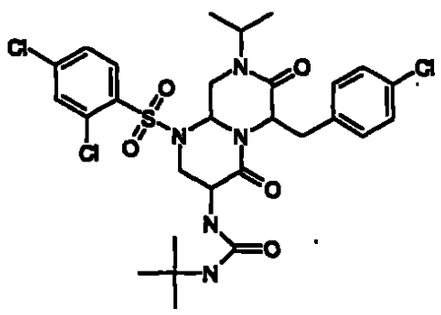


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e unter Verwendung von 3-Quinolincarbonsäure und 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 713.10 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$:714

Beispiel 56

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7- dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

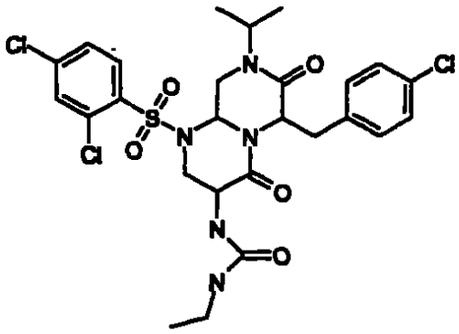
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 657.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 658.26

Beispiel 57

1-Ethyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7- dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

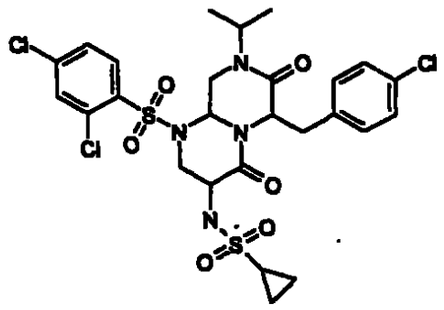


Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 56 unter Verwendung von Ethylisocyanat. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.10 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$: 630.13

Beispiel 58

Cyclopropansulfonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

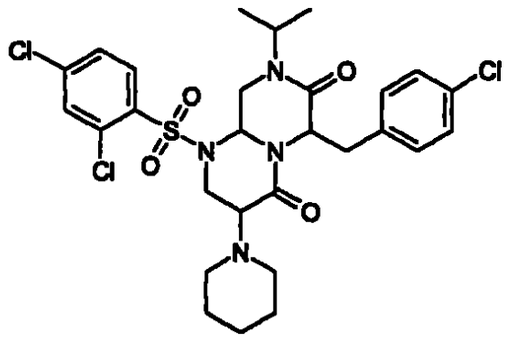
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 663.05.

Beispiel 59

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

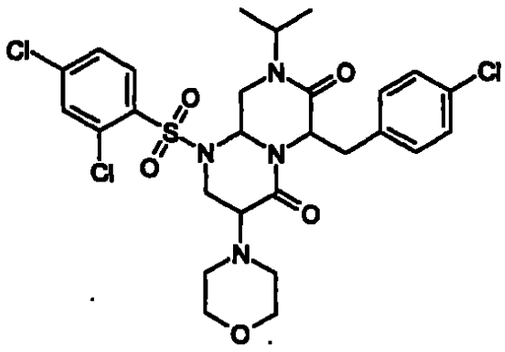


Ein Gemisch aus 50 mg (0,089 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 2,0 mL Acetonitril, 0,2 mL (0,2 mmol) 1M (H_2O)-$NaHCO_3$ und 83 mg (0,361 mmol) 1,5-Dibrom-propan wurde im Mikrowellenofen 800 Sekunden lang bei 175°C unter Rühren erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch eingeengt. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an 2 g SiO_2 unterzogen (Elution mit EtOAc/DCM, Gradient 0 - 20 %). Das gereinigte Amin wurde in das Chlorhydratsalz umgewandelt. Man erhielt 38 mg der gewünschten Verbindung. LC/MS: (MG berechnet, monoisotop = 626.13; Meßwert (M^+H) = 627.15)

Beispiel 60

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

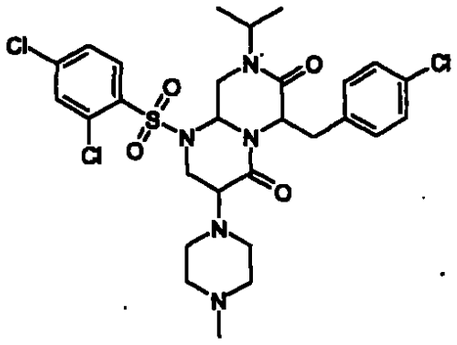


Einer Lösung von 90 mg (0,16 mmol) des Amins 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 2 mL CH_3CN wurden 149 mg (0,64 mmol, 4,0 Äquiv.) 2-Bromethylether und danach 0,2 mL 1N-$NaHCO_3$-Lösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 120 Sekunden lang bei 200°C im Mikrowellenofen (Smith Creator) erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit DCM verdünnt und mit 1N-$NaHCO_3$ gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an 12 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 10 %). Man erhielt 48 mg der gewünschten Substanz als weißen Feststoff. LC/MS (berechnet, monoisotopes MG = 628.18; Meßwert (M^+H) = 629.1) stimmen mit der Struktur überein.

Beispiel 61

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(4-methyl-piperazin-1- yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

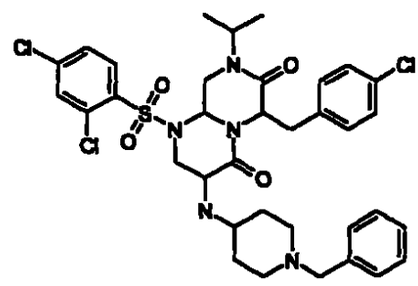
Struktur:



50 mg 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 14,4 mg Mechlorethamin hydrochlorid, 13 mg $NaHCO_3$ werden in gerade soviel Ethylenglykol gelöst das eine Lösung erhalten wird. Zu dieser Lösung werden 1,6 mg NaI gegeben und die Lösung 6 h auf 110 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Wasser versetzt und dreimal mit je 40 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über HPLC (Waters-Xterra™ MS C18, 5 µm, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt.
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 642.25

Beispiel 62

3-(1-Benzyl-piperidin-4-ylamino)-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Struktur:



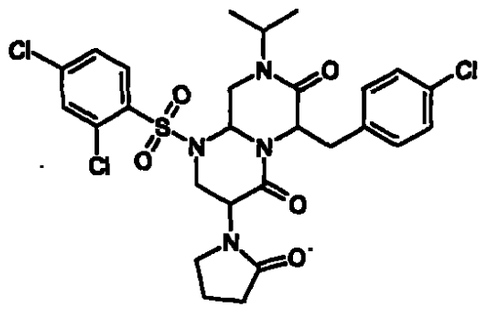
Zu einer Lösung von 100 mg (0,18 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 1, 2 mL 5 %

HOAc-CH_3CN und 3 Tropfen MeOH wurden 115 mg (0,61 mmol) 1-Benzyl-4-piperidon und anschließend 130 mg (4,1 mmol/g) (Polystyrylmethyl)trimethylammonium-cyanoborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und eingeengt. Man erhielt 160 mg beiges Öl. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie in einer mit 4 g Kieselgel gepackten Säule isoliert (Elution mit 5 % MeOH/EtOAc). Nach Einengung der entsprechenden Fraktionen erhielt man 110 mg (85 %) der obigen Verbindung in Form eines klaren Öls. LC/MS (erwartetes, monoisotopes MG = 731.19; Meßwert (M^+H) = 732,20)

Beispiel 63

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(2-oxo-pyrrolidin-1- yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



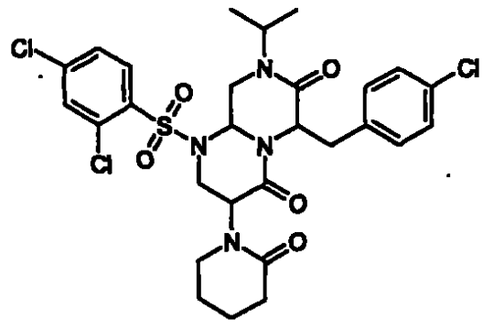
Eine Lösung von 50 mg (0,089 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion, 0,012 mL (0,107 mmol) 4-Chlorbutyrylchlorid und 0,031 mL DIEA in 2 mL DCM wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 mL Wasser wurde die organische Phase isoliert, mit 2 mL Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Die Rohsubstanz wurde an 4 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 6 %). Die eingeengten Fraktionen ergaben 45,8 mg Chlorbutyramid-Zwischenprodukt in Form eines weißen Feststoffs und wurden im folgenden Schritt verwendet. 45 mg (0,068 mmol) des in 2 mL Aceton gelösten Chloramid-Zwischenprodukts wurden mit 60 mg (0,36 mmol) Kaliumiodid und 277 mg (2 mmol) K_2CO_3 versetzt. Das Gemisch wurde im Mikrowellenofen 600 Sekunden lang auf 130°C erwärmt, danach im Vakuum eingeengt und mittels Flash-

Chromatographie an 4 g SiO_2 gereinigt (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 %). Man erhielt 16,2 mg weißen Feststoff. LC/MS stimmten mit der gewünschten Struktur überein. MG (berechnet, monoisotop) = 626.09 ; Meßwert (M^+H) = 627,1.

Beispiel 64

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(2-oxo-piperidin-1-yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

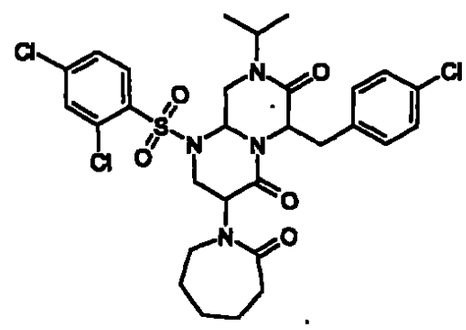


Beispiel 64 wurde analog zu Beispiel 63 unter der Verwendung von 5-Chlorpentanoyl chlorid im Amidknüpfungsschritt , synthetisiert. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 641.1

Beispiel 65

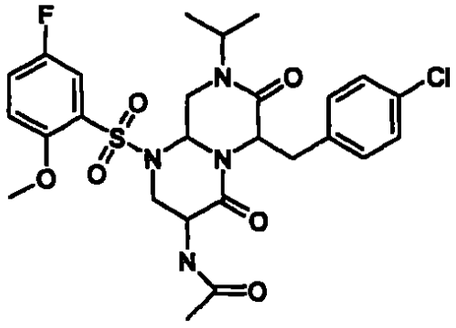
6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-(2-oxo-azepan-1-yl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Beispiel 65 wurde analog zu Beispiel 63 unter der Verwendung von 6-Chlorhexanoyl chlorid im Amidknüpfungsschritt, synthetisiert. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 655.11.

Beispiel 66



a) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Festphasenroute:

7 g (3.64 mmol) Tentagel HL 12 019 (Rapp Polymer GMbH mit Bromacetallinker beladen) wird in einem Festphasenreaktor in 26 mL DMSO und 6 mL (70.44 mmol) Isopropylamin auf 60°C über Nacht erhitzt. Das Harz wird jeweils viermal mit DMSO, MeOH, DCM und Diethylether (30 mL jeweils) gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Für die Kupplung mit Fmoc(4-ClPhe)OH (4.6 g, 10.92 mmol) werden DIEA (5.7 mL, 32.76 mmol) und HATU (4.15g, 10.92 mmol) in 30 mL DMF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über 3 h auf 55°C erhitzt. Das Harz wird analog dem ersten Schritt gewaschen. Zum Abspalten der Fmoc Gruppe wird das Harz zweimal mit je 30 mL 20% Piperidin in DMF für jeweils 20 Minuten behandelt, danach wird es wie oben beschrieben gewaschen. Das Harz wird als nächstes mit Fmoc-ZDap(OH) (5.02g, 10.92 mmol) , DIC (1.71 mL, 10.92 mmol) und HOBt (1.47 g, 10.92 mmol) in 30 mL DMF bei Raumtemperatur über Nacht umgesetzt. Es wurde analog der oben beschriebenen Prozedur gewaschen. Zu der Hälfte des Harzes (1.82 mmol) wurden 0.613 g (2.73 mmol) 5-Fluor-2-methoxy-benzolsulfonylchlorid (Butt Park 49/07-57) , 0.95 mL (5.46 mmol) DIEA und 30 mL DCM gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wurde das Harz wie oben beschrieben gewaschen. Danach wird das Harz mit 30 mL 99% HCOOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird abdekantiert und zweimal mit je 20 mL HCOOH gewaschen. Die

vereinigten Filtrate werden für 3 h auf 60°C erhitzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (100g SiO_2, Eluent EtOAc /DCM (Gradient 0-50%)). Es werden 0.778 g des gewünschten Produktes als weißer Feststoff erhalten MG =672.18 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 673.1

b) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22g (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 538.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 539.14

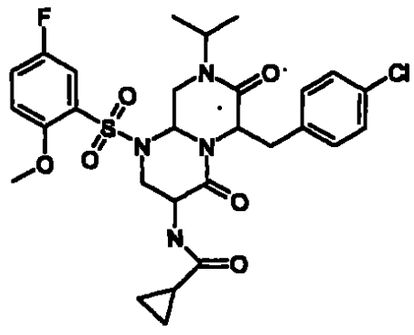
c) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- acetamid.

Die Synthese erfolgt analog Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 580.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 581.13

Beispiel 67

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



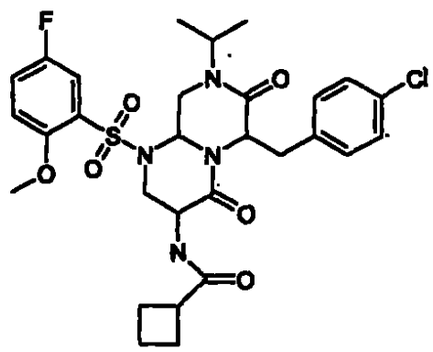
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man

erhält das gewünschte Produkt mit MG = 606.17 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 607.14

Beispiel 68

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

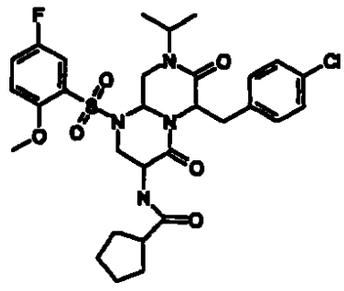


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.16

Beispiel 69

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



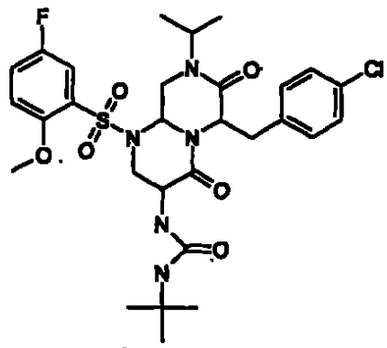
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man

erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.20 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 635.17

Beispiel 70

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl- 4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

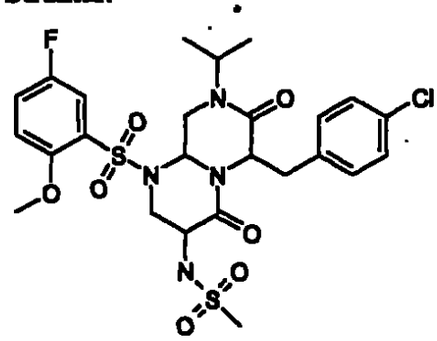


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 637.31(berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 660.17

Beispiel 71

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



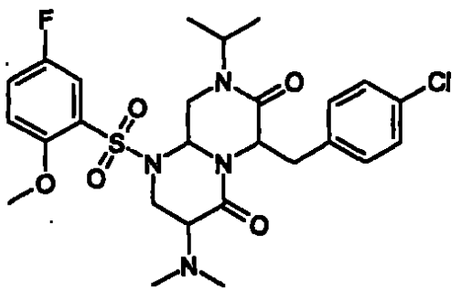
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man

erhält das gewünschte Produkt mit MG = 616.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 617.14.

Beispiel 72

6-(4-Chlor-benzyl)-3-dimethylamino-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

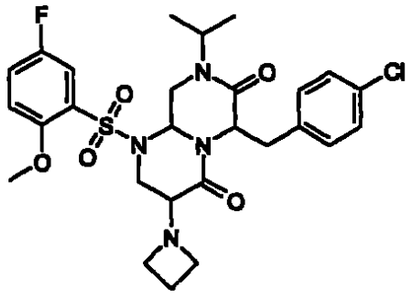


35 mg (0,065 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in 3,5 mL MeOH gelöst. Nach Zugabe von 0,1 mL CH_3COOH, 0,1 mL Formaldehyd (37 % in Wasser) und 0,7 mL $NaCNBH_3$ (1,0M in THF) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch im Vakuum eingeengt, mit 1 mL Wasser versetzt und 2mal mit je 1 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt. Durch weitere Reinigung mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO_2 (Elution mit MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 % MeOH) wurde das Amin gewonnen. Nach Zugabe von 0,2 mL 1,0M-HCl in Diethylether wurde das Amin verrieben. Der Feststoff wurde 4mal mit je 1 mL Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 16,1 mg HCl-Salz der gewünschten Verbindung. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 567,08; Meßwert (M^+H) = 567,14.

Beispiel 73

3-Azetidin-1-yl-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

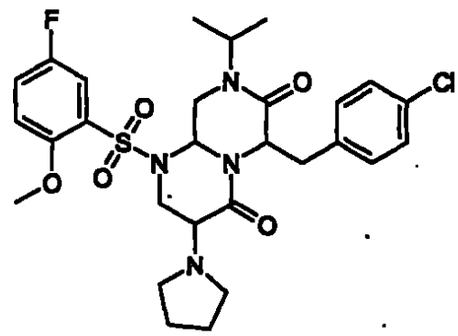


50 mg (0,093 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in ein 2-5-mL-Mikrowellengefäß eingebracht und in 2 mL CH_3CN gelöst. Dieser Lösung wurden 0,25 mL $NaHCO_3$ (1,0M, in Wasser) und 0,0375 mL Dibrompropan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1000 Sekunden lang in einem Mikrowellenofen Personal Chemistry Smith Synthesizer auf 180°C erwärmt (hoher Absorptionsmodus mit 30 Sekunden Vorrührzeit). Dann wurde das Gemisch im Vakuum eingeengt, mit 2 mL EtOAc versetzt und mit 2 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgte mittels präparativer RP-HPLC auf einer GILSON-Apparatur (CH_3CN (0,1 % TFA)/H_2O (0,1 % TFA), Gradient 5 - 100 %). Man erhielt 6,9 mg TFA-Salz der gewünschten Verbindung. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop)= 578.18; Meßwert (M^+H) = 579,17.

Beispiel 74

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

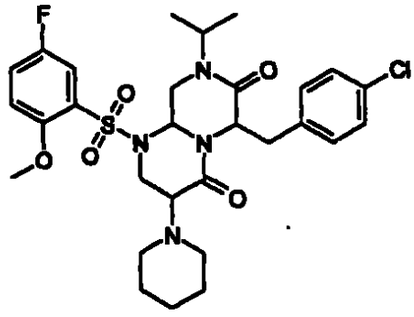


40 mg (0,074 mmol) 3-Amino-6-(4-chlorbenzyl)-1-(5-fluor-2-methoxybenzolsulfonyl)-8-isopropylhexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurden in ein 2-5-mL-Mikrowellengefäß eingebracht und in 2 mL CH_3CN gelöst. Dieser Lösung wurden 0,2 mL $NaHCO_3$ (1,0M, in Wasser) und 0,036 mL Dibrombutan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 800 Sekunden lang in einem Mikrowellenofen Personal Chemistry Smith Synthesizer auf 190°C erwärmt (hoher Absorptionsmodus mit 30 Sekunden Vorrührzeit). Dann wurde das Gemisch im Vakuum eingeengt, mit 1 mL EtOAc versetzt und mit 1 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an 4 g SiO_2 (MeOH/DCM, Gradient 0 - 5 %). Die eingeengte Substanz wurde durch Zugabe von 0,2 mL 1,0M-HCl in Diethylether in das HCl-Salz umgewandelt. Der Feststoff wurde zermahlen, 4mal mit Diethylether gewaschen und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 22,7 mg HCl-Salz der gewünschten Verbindung. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop)= 592.19; Meßwert (M^+H) = 593.18.

Beispiel 75

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

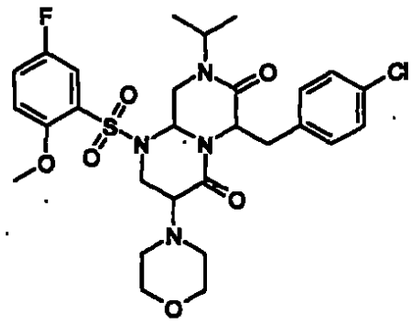


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 606.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$:607.19

Beispiel 76

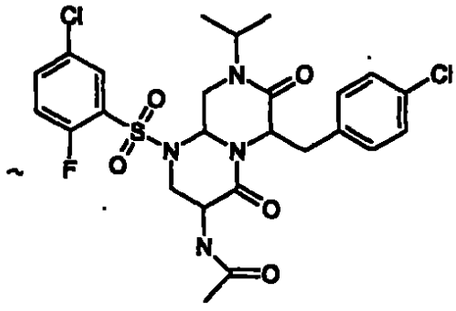
6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-fluor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$:609.16

Beispiel 77



a) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66a) unter Verwendung von 5-Chlor-2-fluor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 677.1

b) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

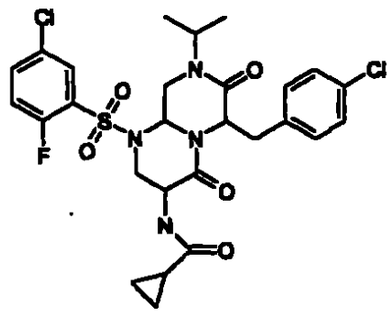
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 66b) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 543.1

c) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- acetamid. Die Synthese erfolgt analog Bsp. 66c) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 585.08

Beispiel 78

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

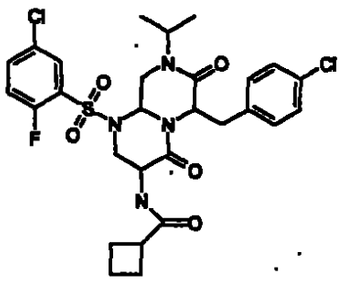


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.09

Beispiel 79

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

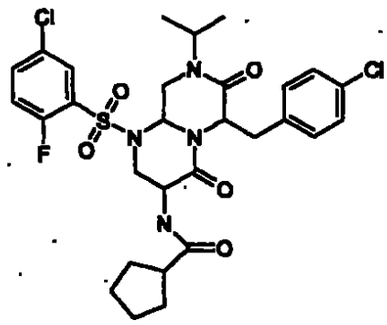


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.10

Beispiel 80

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

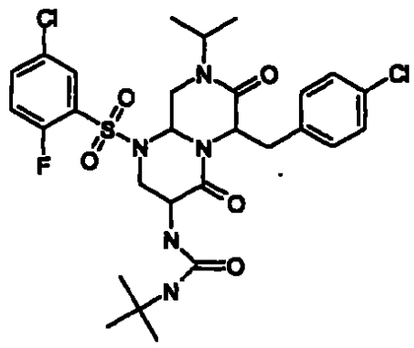
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 639.12

Beispiel 81

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl- 4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

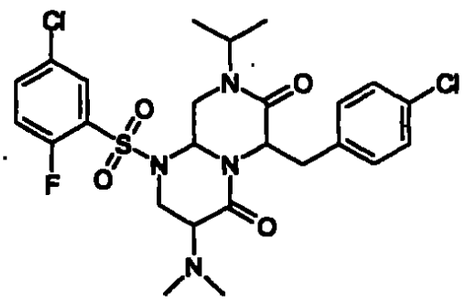


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 664.12

Beispiel 82

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

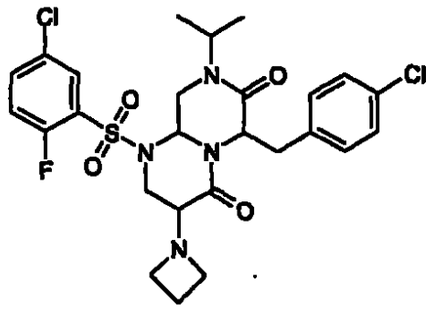


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 570.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 571.09.

Beispiel 83

3-Azetidin-1-yl-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

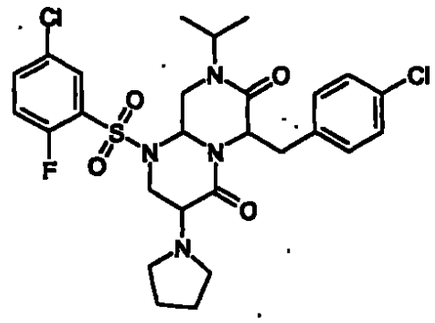


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 582.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 583.11.

Beispiel 84

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

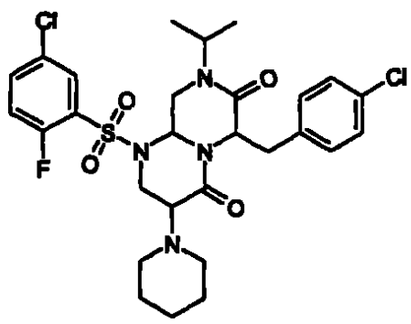


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 597.14.

Beispiel 85

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

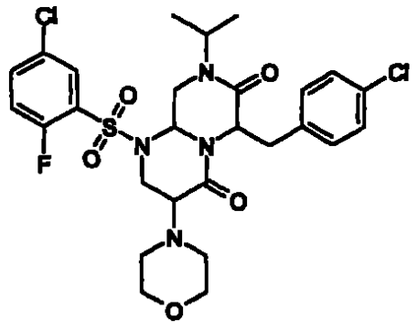


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.15

Beispiel 86

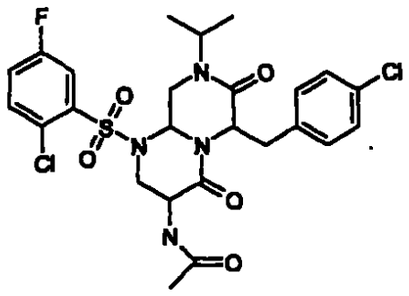
6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 613.13.

Beispiel 87



a) 2-Chlor-5-fluor-benzolsulfonylchlorid

5 g (34,3 mmol) 2-Chlor-5-fluoranilin wurden langsam bei 0°C in eine Lösung aus 17 mL konzentrierter Salzsäurelösung und 11 mL Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 2,49 g (36,1 mmol) $NaNO_2$ in 6 mL H_2O wurde das Gemisch 15 Minuten lang bei 0°C gerührt und dann auf eine Lösung von 692 mg (5,15 mmol) Schwefeldioxid und Kupfer(II)-chlorid in 10 mL Essigsäure gegeben. Die Reaktanten wurden 15 Minuten lang bei 0°C und danach weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde eingeengt, in EtOAc gelöst, mit 1N $NaHCO_3$ Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 7,86 g des gewünschten Sulfonylchlorids als gelbes Öl.

b) (2-(2-Chlor-5-fluor-benzolsulfonylamino)-1-{2-(4-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy- ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Einer Lösung von 800 mg (1,39 mmol) des Amins (2-Amino-1-{2-(4-chlorphenyl)-1-[(2,2-diethoxyethyl)-isopropylcarbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester in 4 mL DCM wurde Et_3N zugesetzt. Dann wurde die wie oben beschrieben hergestellte Sulfonylchlorid-Lösung (476 mg, 2,08 mmol) in 3 mL DCM bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und mit 1N-$NaHCO_3$ gewaschen. Die organische Phase wurde auf $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an 40 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit 30 - 70 % EtOAc in Heptan). Man erhielt 860 mg der gewünschten Substanz als weißen Feststoff. LC/MS: MG (berechnet, monoisotop) = 769,72; Meßwert (M^+Na) = 791.

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methanesulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 677.16

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 543.10

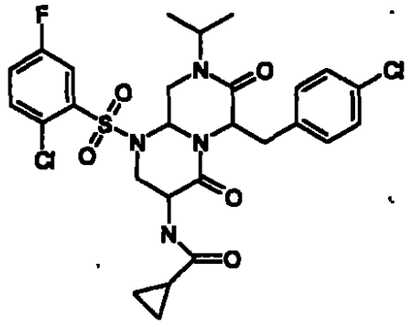
e) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- acetamid.

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 585.10

Beispiel 88

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

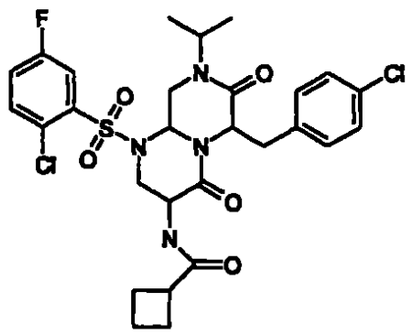


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.14

Beispiel 89

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

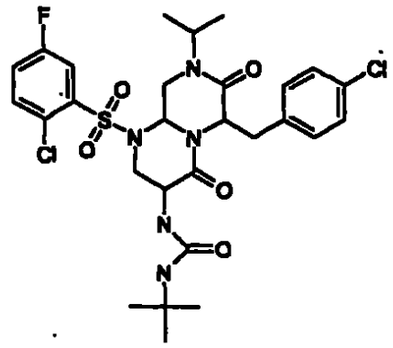


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.14

Beispiel 90

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl- 4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

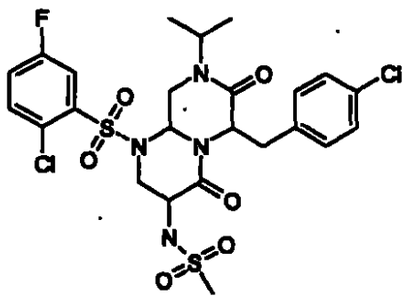
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 664.15

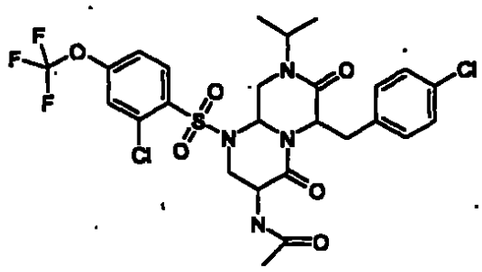
Beispiel 91

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$:621.0

Beispiel 92



a) 2-Chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl chlorid

2-Chlor-4-trifluormethoxyaniline wurde mit dem entsprechenden Sulfonylchlorid nach dem selben Protokoll wie in Beispiel 87a) umgesetzt.

b) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 87b) ausgehend von 2-Chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 834.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 857.0

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxybenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2-chlor-4-trifluormethoxybenzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 742.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 743.14

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-5-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 609.07.

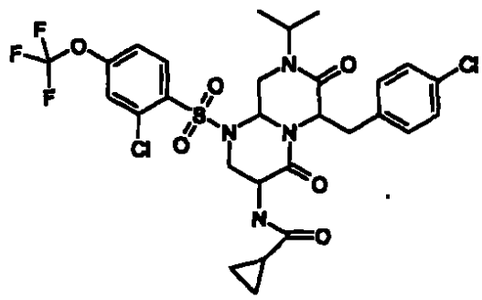
e) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- acetamid.

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 650.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 651.09

Beispiel 93

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy- benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid

Struktur:

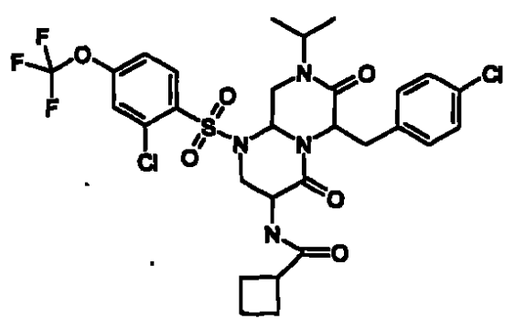


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 677.13

Beispiel 94

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy- benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- amid

Struktur:

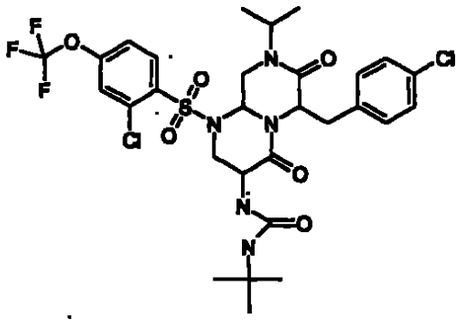


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 690.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 691.13

Beispiel 95

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

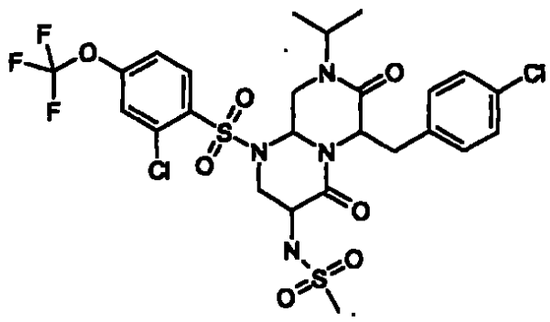


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG =707.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 730.14

Beispiel 96

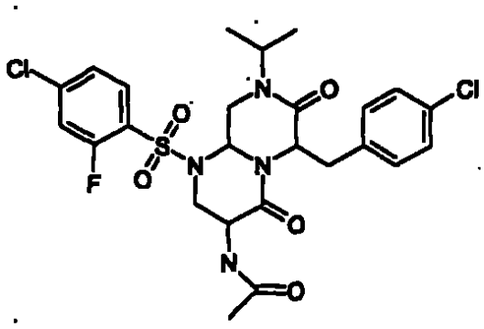
N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7- dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 686.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 687.0

Beispiel 97



a) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 87b) ausgehend von 4-Chlor-2-fluor-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 768.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 791.0

b) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(4-chlor-2-fluorbenzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 677.14

c) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 543.1

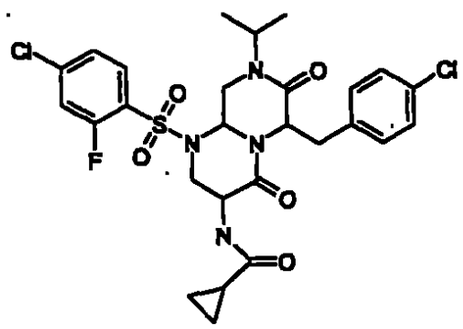
d) N-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]- acetamid.

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.11 (berechnet, monoisotop); Messwert $(M+H)^+$:585.1

Beispiel 98

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

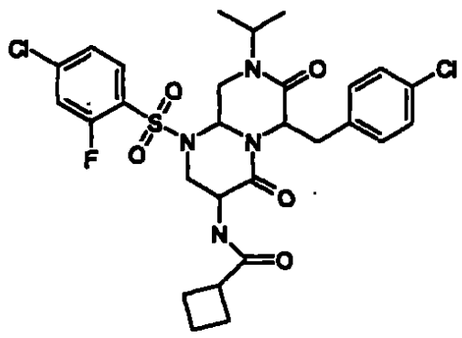


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 29e) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.14

Beispiel 99

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

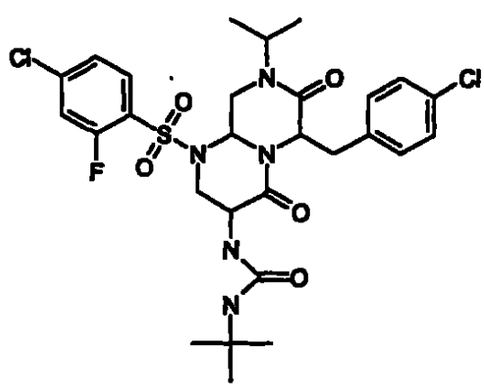


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.14

Beispiel 100

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl- 4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

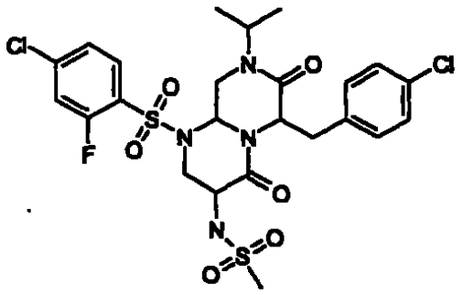


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 664.14

Beispiel 101

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

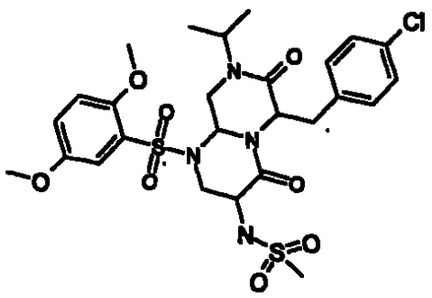


Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.0

Beispiel 102

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,5-Dimethoxy-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 438.46 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 439.1

b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 777.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 731.9

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,5- dimethoxy-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 684 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 685.38

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 550 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 551.15

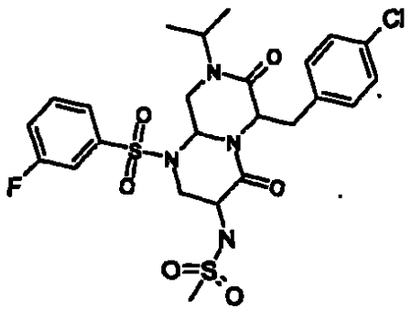
e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 629.15

Beispiel 103

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 3-Fluor-benzolsulfonyl-chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 396.40 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 397.10

b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 735.28 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 689.7

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 643.31

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbamic

acid benzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 508 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 509.15

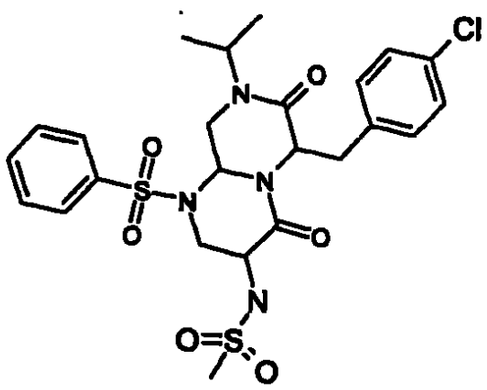
e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 587.41

Beispiel 104

N-[1-Benzolsulfonyl-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von Benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 378.41 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 379.10

b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 717.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 671.7

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.33

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 490 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 491.10

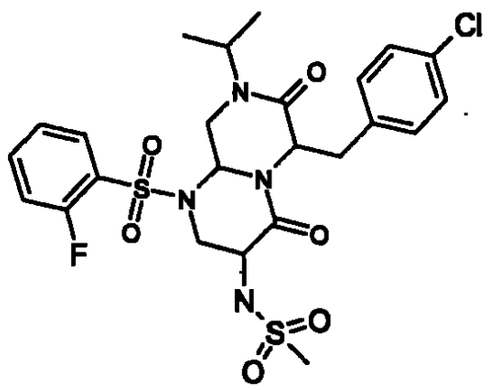
e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 568.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 569.13

Beispiel 105

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2-Fluorbenzolsulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 396.40 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 397.10

b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 735.28 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 689.7

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 643.31

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 508 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 509.15

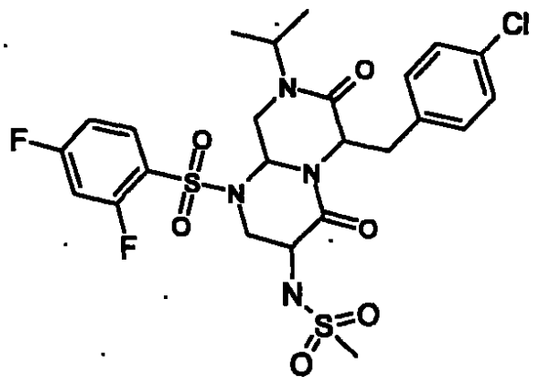
e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 587.12

Beispiel 106

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,4-Difluor-benzolsulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 414.40 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 415.10

b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 753.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 707.7

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 661.32

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 526 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 527.10

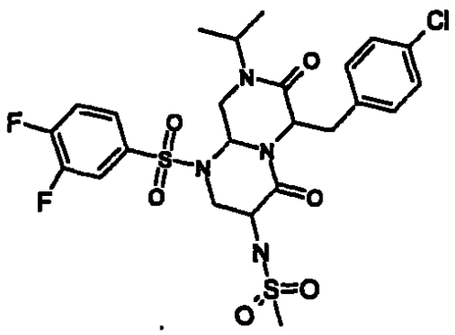
e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 605.11

Beispiel 107

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 3,4-Difluor-benzolsulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 414.40 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 415.10

b) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 753.27 (berechnet, *monoisotop*); Meßwert $(M-C_2H_6O+H)^+$: 707.7

c) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 661.31

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

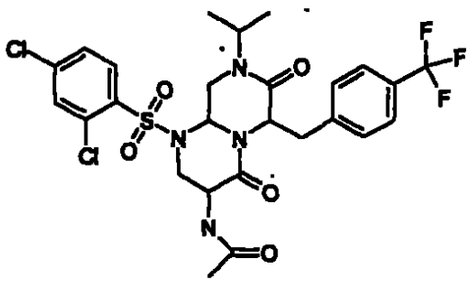
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-

carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 526(berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 527.10

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 605.11

Beispiel 108



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-CF_3-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.28 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 635.28

b) 2-Amino-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 390.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 413.22

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-trifluormethyl-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 832.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 855.0

d) (2-Amino-1-{2-(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-

carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.30 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 611.33

e) [1-{2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(4-trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 818.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 841.2.

f) [6-(4-Trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von) [1-{2-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester (. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 726.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 727.14

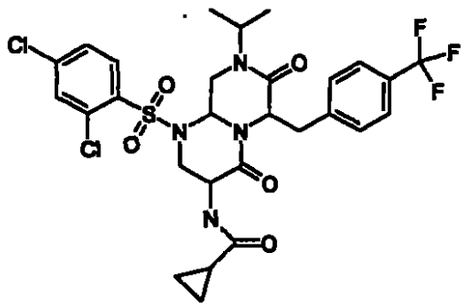
g) 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von) [6-(4-Trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 592.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 593.09

h) N-[6-(4-Trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 635.12

Beispiel 109

Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Strukture:

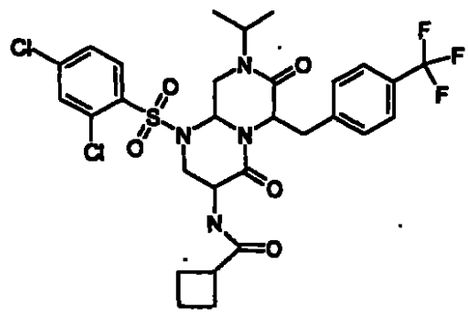


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 661.13

Beispiel 110

Cyclobutancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

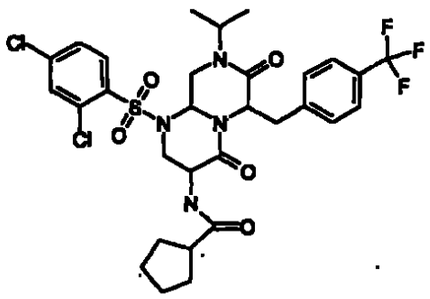


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 674.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 675.15

Beispiel 111

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

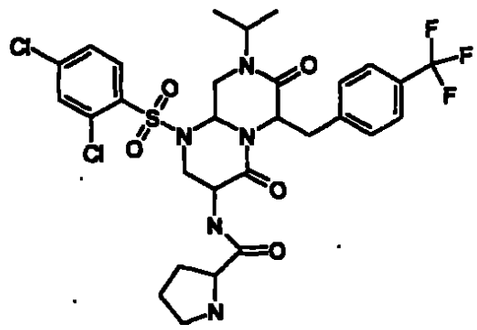


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 688.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 689.16

Beispiel 112

Pyrrolidin-2-carbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- (4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

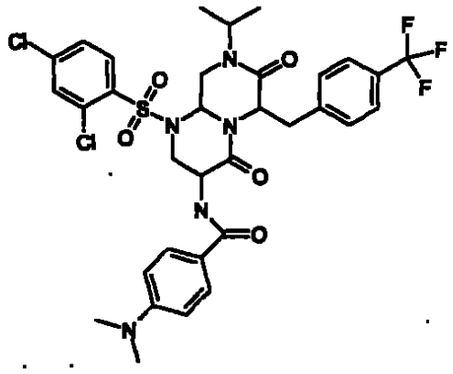


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 689.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 690.10.

Beispiel 113

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

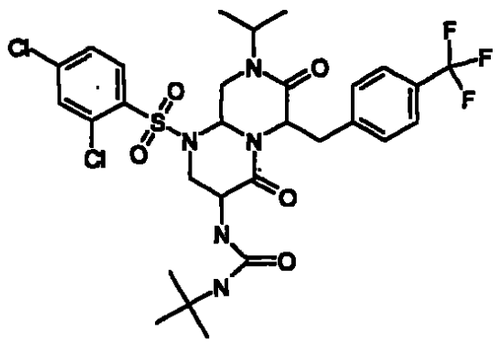


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 739.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 740.15

Beispiel 114

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4- trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

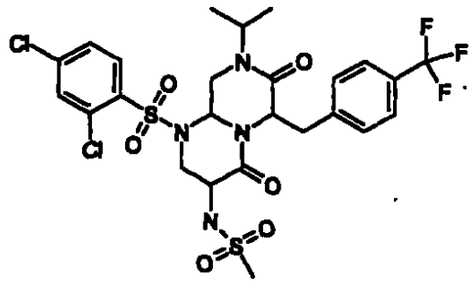


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 691.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 692.18

Beispiel 115

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

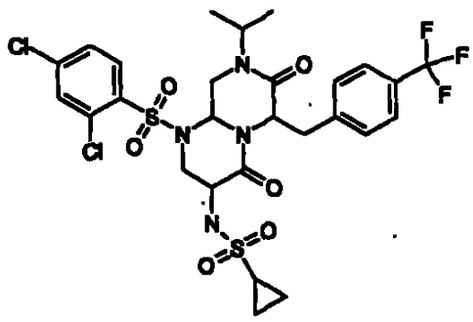


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 671.08

Beispiel 116

Cyclopropansulfonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

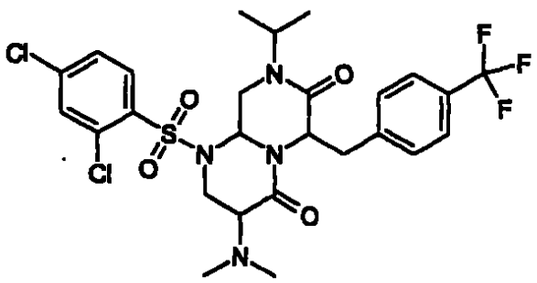


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 697.0

Beispiel 117

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

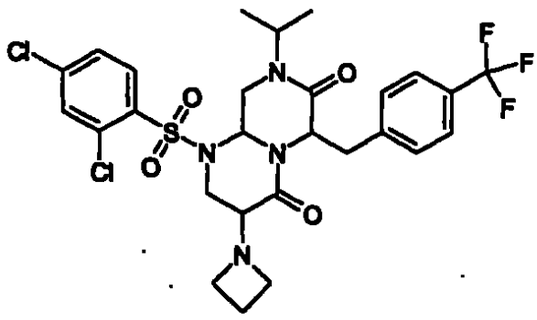


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.09

Beispiel 118

3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

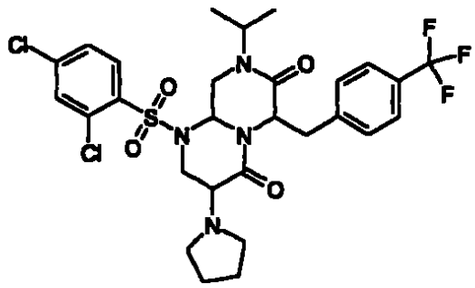


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 632.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 633.0

Beispiel 119

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-6-(4-trifluormethyl- benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

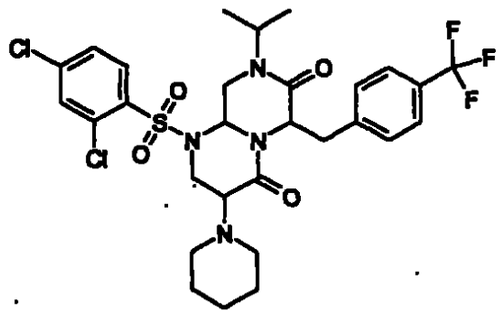


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 646.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 647.14

Beispiel 120

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl-6-(4-trifluormethyl- benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

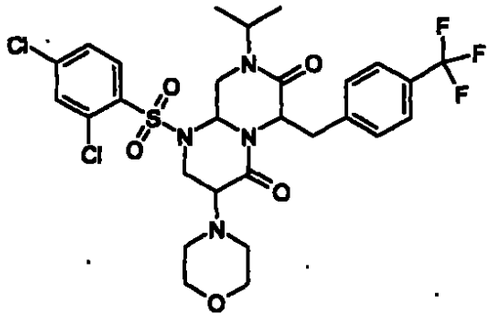


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 661.13

Beispiel 121

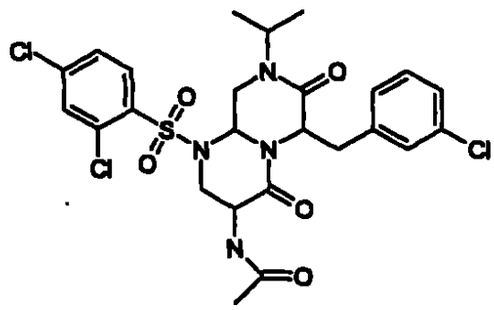
1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-6-(4-trifluormethyl- benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-trifluormethyl-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 663.07

Beispiel 122



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3-Cl-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 578.25 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 579.27

b) 2-Amino-3-(3-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3-chlor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 356.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 379.18

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(3-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 799.35

d) (2-Amino-1-{2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 576.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 577.22

e) [1-{2-(3-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(3-chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 785.18.

f) [6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(3-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 693.08

g) 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von) [6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 559.07

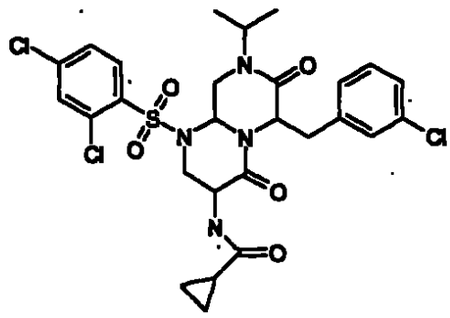
h) N-[6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 601.07

Beispiel 123

Cyclopropancarbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

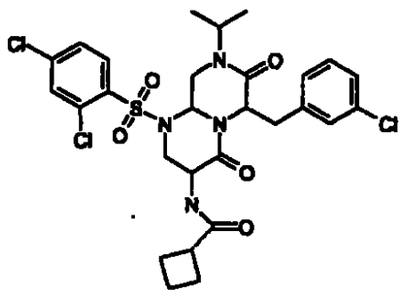


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 627.08

Beispiel 124

Cyclobutancarbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

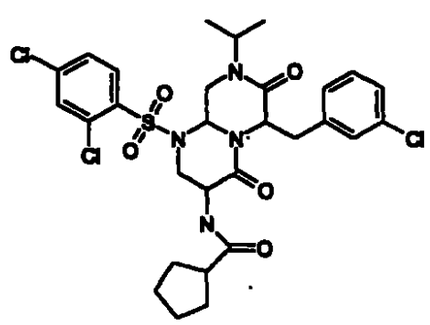


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 641.08

Beispiel 125

Cyclopentancarbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

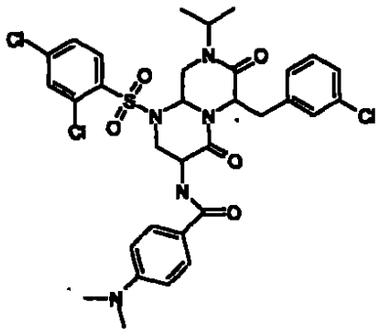


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 655.09

Beispiel 126

N-[6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

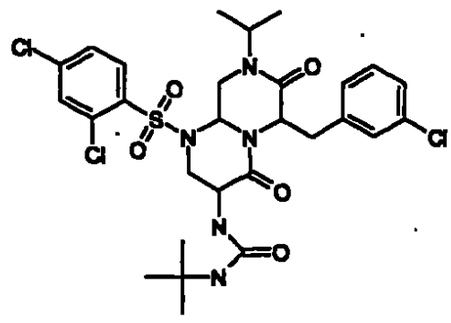


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 705.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 706.10

Beispiel 127

1-tert-Butyl-3-[6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7- dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

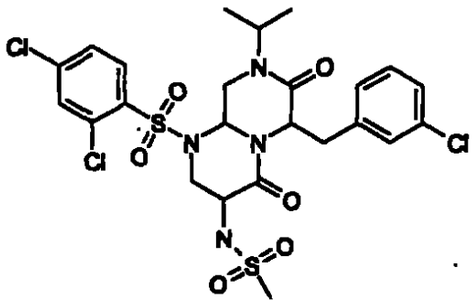


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 657.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 658.11

Beispiel 128

N-[6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

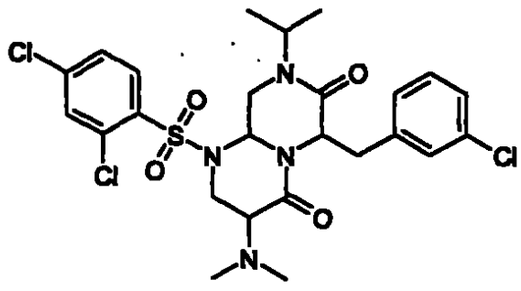


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 637.03

Beispiel 129

6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

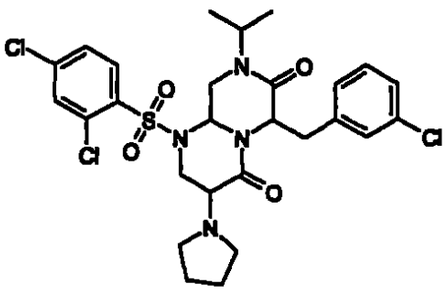


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 587.09

Beispiel 130

6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

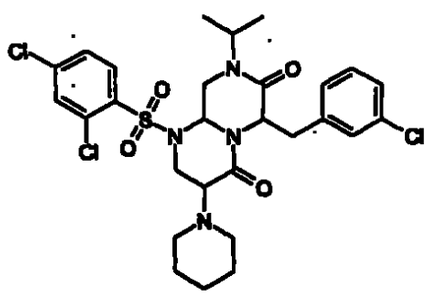


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 613.10

Beispiel 131

6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

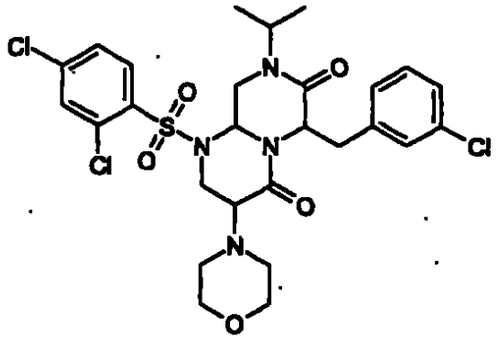


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 627.13

Beispiel 132

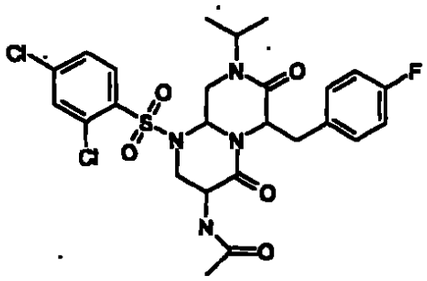
6-(3-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 629.09

Beispiel 133



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-F-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 562.28 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 563.27

b) 2-Amino-3-(4-fluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-

ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 340.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 341.20

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-fluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 782.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 805.37

d) (2-Amino-1-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.30 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 561.31

e) [1-{2-(4-Fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B)ausgehend von (2-Amino-1-{2-(4-fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 768.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 791.23.

f) [6-(4-Fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von) [1-{2-(4-Fluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 677.1

g) 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von) [6-(4-Fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 542.1 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 543.12

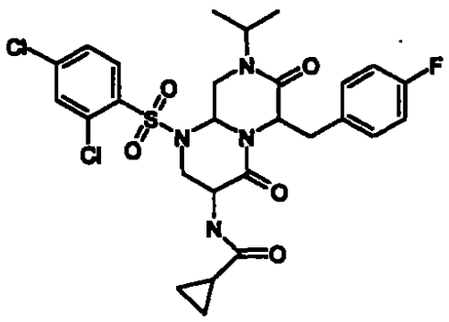
h) N-[6-(4-Fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 585.08

Beispiel 134

Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

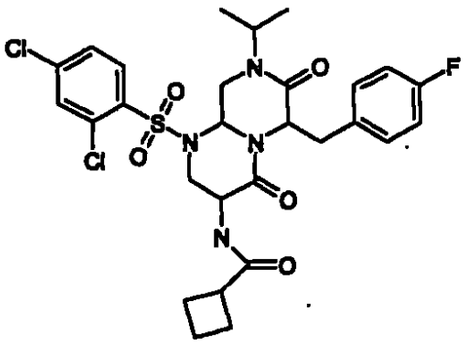


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.09

Beispiel 135

Cyclobutancarbonsäure[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

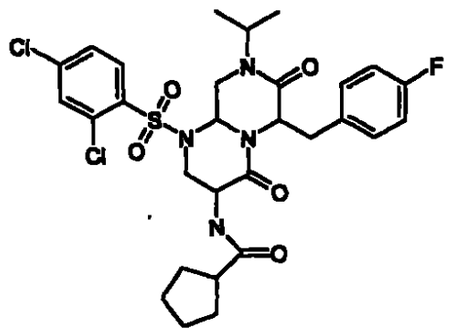


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.13

Beispiel 136

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

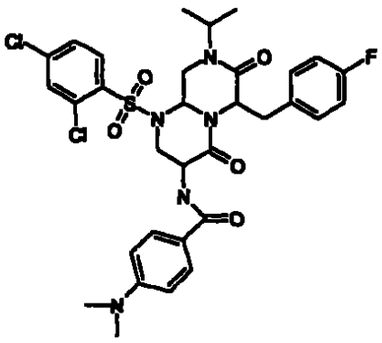


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 639.14

Beispiel 137

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

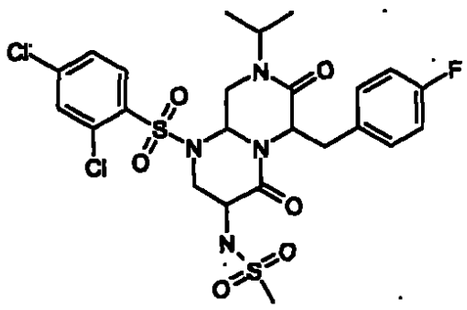


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 689.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 690.10

Beispiel 138

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

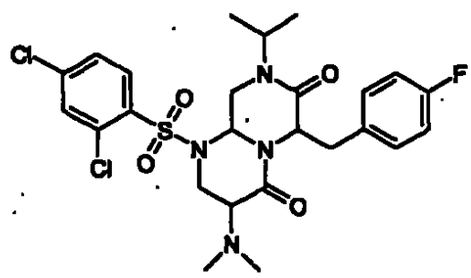


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.04

Beispiel 139

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

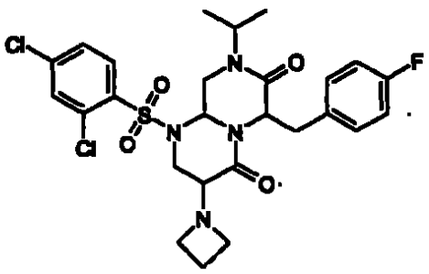


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 570.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 571.09

Beispiel 140

3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

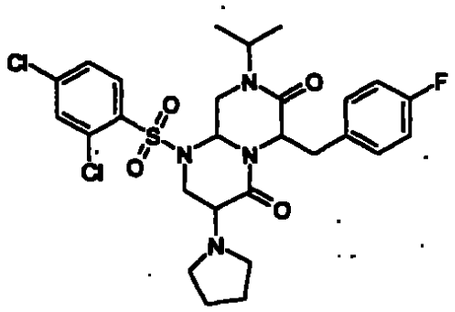


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 582.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 583.04

Beispiel 141

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

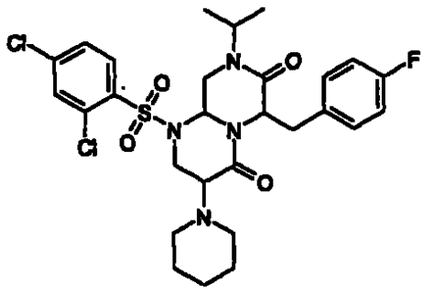


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 597.12

Beispiel 142

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

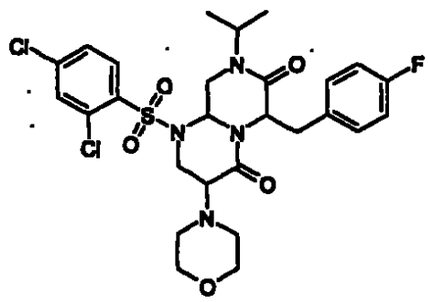


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.16

Beispiel 143

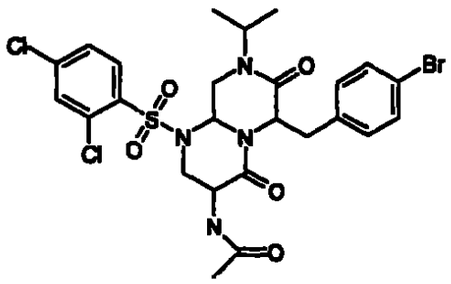
1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 613.13

Beispiel 144



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-Br-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.20 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 645.30

b) 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure -9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 400.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 401.10

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 842.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 865.4

d) (2-Amino-1-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.20

e) [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B)ausgehend von (2-Amino-1-{2-(4-brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 828.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 829.11.

f) [6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von) [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 736.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 737.1

g) 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von) [6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 602.02 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 603.01

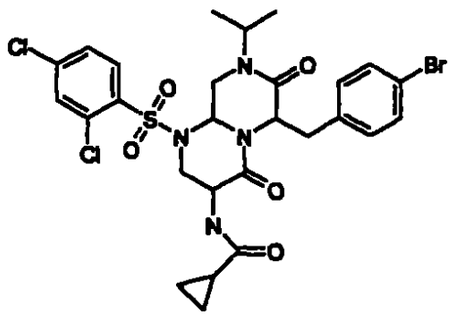
h) N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 644.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 645.0

Beispiel 145

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

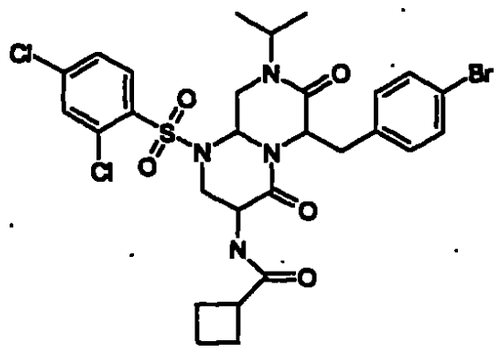


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 671.06

Beispiel 146

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

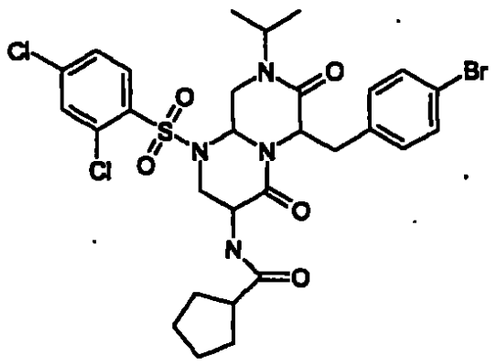


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 684.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 685.04

Beispiel 147

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

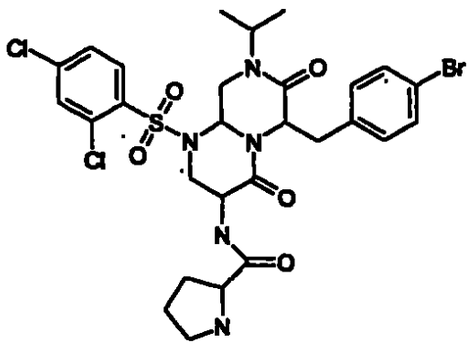


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 698.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 699.1

Beispiel 148

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

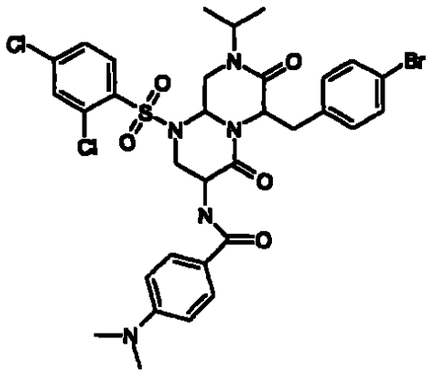


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 699.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 700.2

Beispiel 149

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

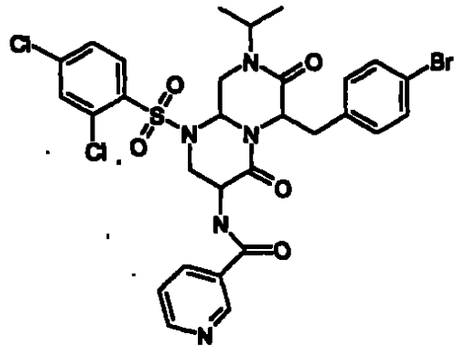


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 749.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 750.10

Beispiel 150

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:

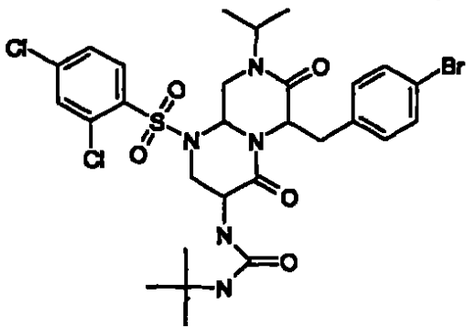


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 707.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 708.07

Beispiel 151

1-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-tert-butyl-harnstoff

Struktur:

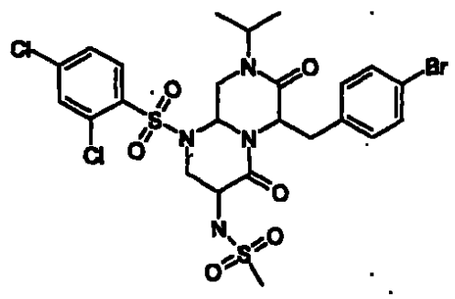


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 701.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 702.0

Beispiel 152

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

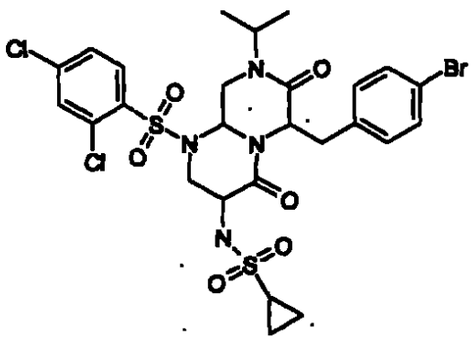


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 679.99 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 681.0

Beispiel 153

Cyclopropansulfonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

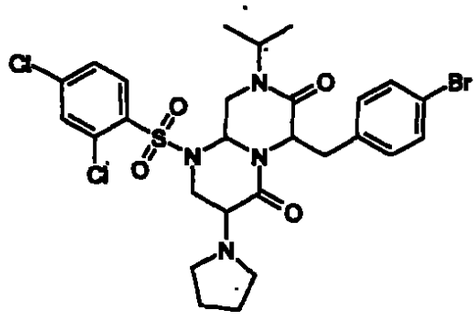


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 706.01 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 707.01

Beispiel 154

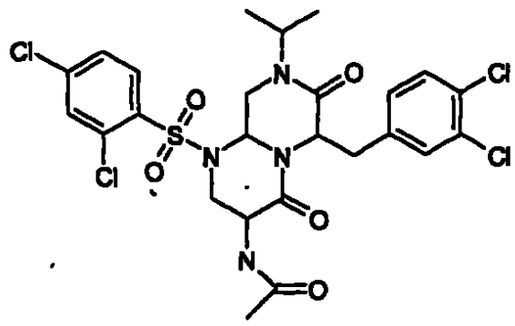
6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 656.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 657.06

Beispiel 155



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3,4-Cl_2-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 635.2

b) 2-Amino-3-(3,4-dichlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B)ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 390.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 391.16

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(3,4-dichlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 832.30 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 833.30

d) (2-Amino-1-{2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-

carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.23 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.27

e) [1-{2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(3,4-dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 818.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 819.20.

f) [6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von) [1-{2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 726.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 727.1

g) 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von) [6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 592.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 593.00

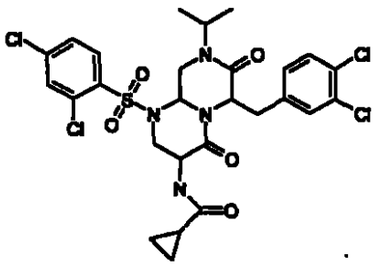
h) N-[6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 635.0

Beispiel 156

Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

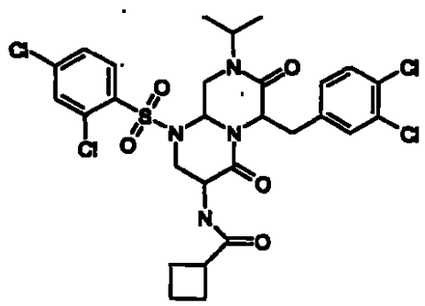


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 660.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 661.0

Beispiel 157

Cyclobutancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

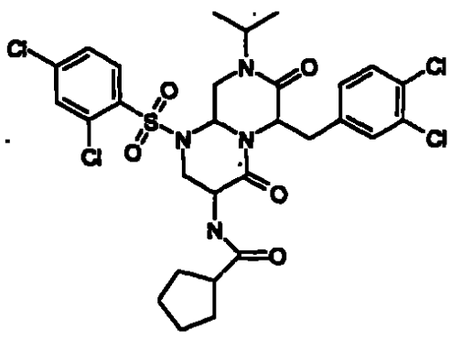


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 674.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 675.05

Beispiel 158

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

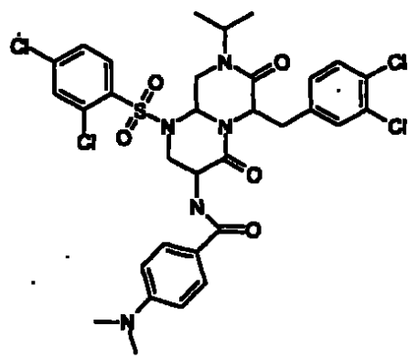


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 688.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 689.09

Beispiel 159

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

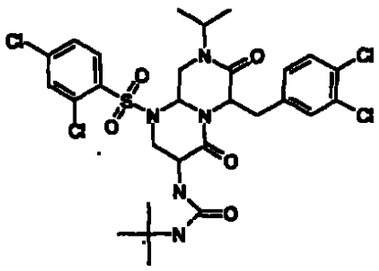


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 739,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 740.0

Beispiel 160

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl- 4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

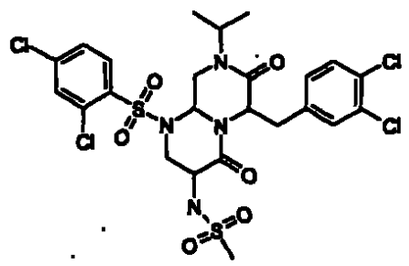


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 691.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 692.0

Beispiel 161

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

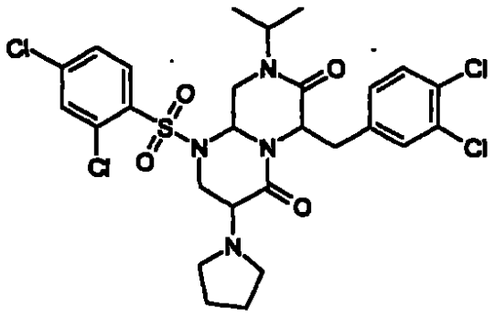


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.0 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 670.98

Beispiel 162

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

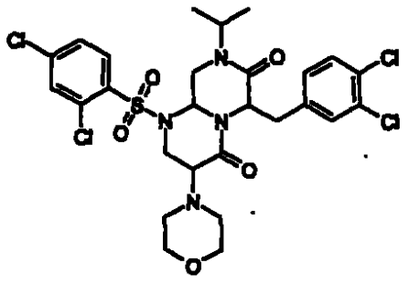


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 646.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 647.05

Beispiel 163

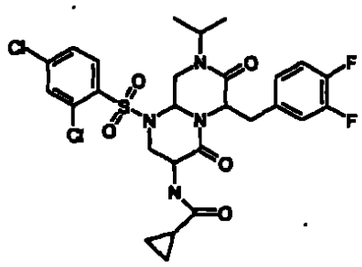
1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-dichlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 663.06

Beispiel 164



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3,4-F_2-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 580.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 603.25

b) 2-Amino-3-(3,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 358.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 359.2

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(3,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 800.36 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 801.35

d) (2-Amino-1-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-

carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 578.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 579.31

e) [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 786.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 809.19.

f) [6-(3,4-Difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von) [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 694.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 695.10

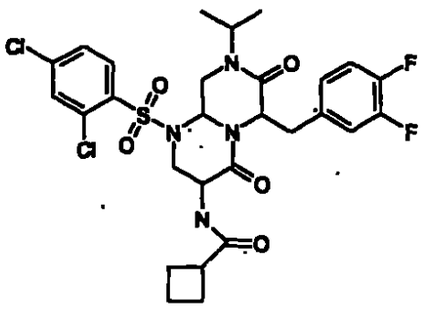
g) 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von) [6-(3,4-Difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 561.13

h) Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 629.18

Beispiel 165

Cyclobutancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

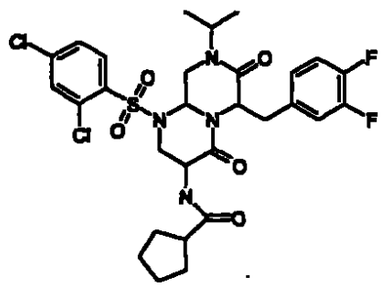


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 643.21

Beispiel 166

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

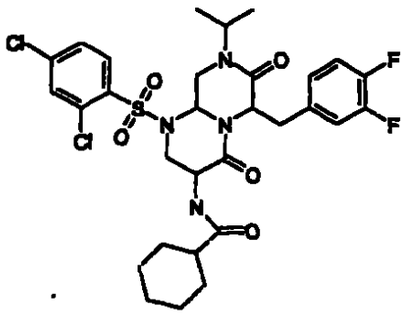


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 656.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 657.21

Beispiel 167

Cyclohexancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

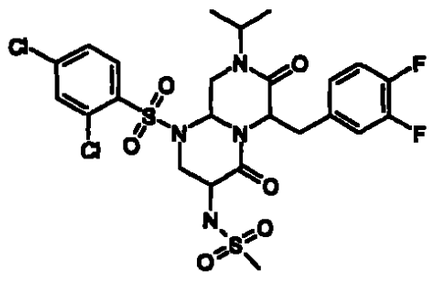


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 32 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 671.24

Beispiel 168

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

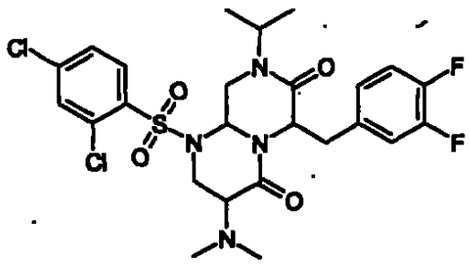


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 639.02

Beispiel 169

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

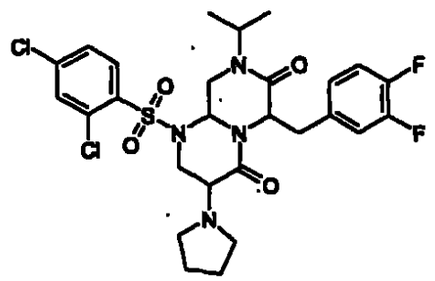


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 588.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 589.10

Beispiel 170

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

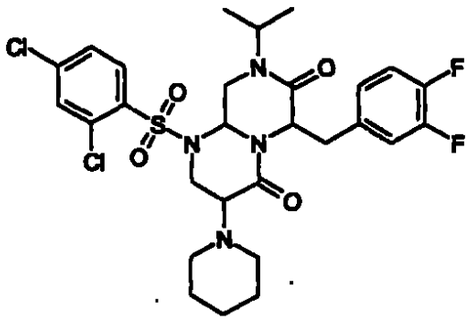


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 614.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 615.10

Beispiel 171

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

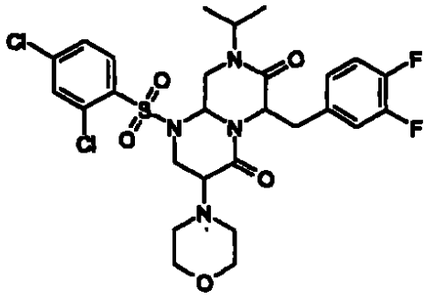


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 629.22

Beispiel 172

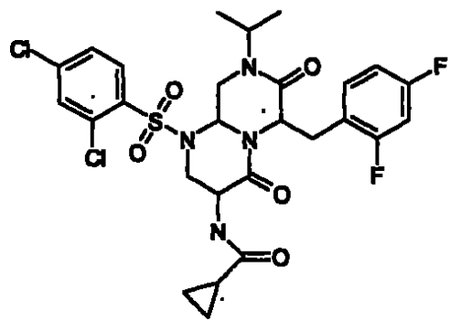
1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 630.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 631.10

Beispiel 173



a) 2-Allyloxycarbonylamino-3-(2,4-difluor-phenyl)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21a) ausgehend von 2-Amino-3-(2,4-Difluorphenyl)propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 285.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 286.05

b) {2-(2,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-allylcarbamat.

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21b) ausgehend von 2-Allyloxycarbonylamino-3-(2,4-Difluor-phenyl)-propionsäure Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 442,23 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 443.2

c) 2-Amino-3-(2,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21c) ausgehend von {2-(2,4-Difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-carbaminsäureallylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 358.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 359.2

d) (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{2-(2,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy- ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) ausgehend von 2-Amino-3-(2,4-difluor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 786.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 787,30

e) [6-(2,4-Difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{2-(2,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy- ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 694.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 695.05

f) 3-Amino-6-(2,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21g) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{2-(2,4-difluor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy- ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 561.0

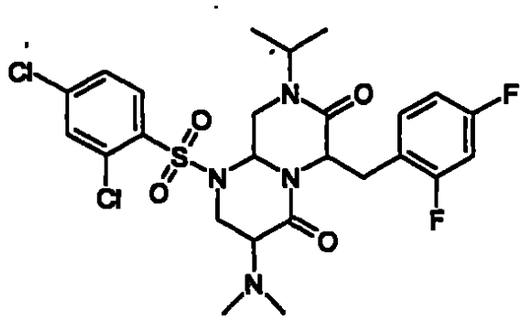
g) Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(2,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode A) ausgehend von 3-Amino-6-(2,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 629.31

Beispiel 174

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-6-(2,4-difluor-benzyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

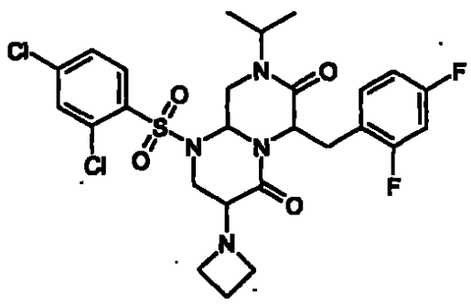


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(2,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 588.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 589.07

Beispiel 175

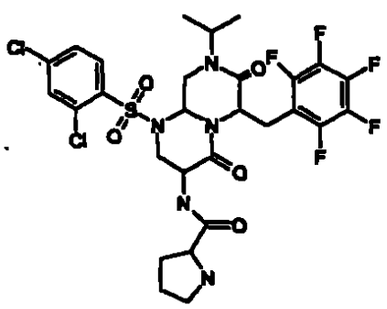
3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(2,4-difluor-benzyl)-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(2,4-difluor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 600.81

Beispiel 176



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pentafluorphenyl-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-2,3,4,5,6-F_5-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.25 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 657.17

b) 2-Amino-3-pentafluorphenyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pentafluorphenyl-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 412.18 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 435.17

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-(pentafluorphenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-pentafluorphenyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid. . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 854.33 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 877.41

d) (2-Amino-1-{2-pentafluorphenyl-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von (2-Benzyloxycarbonylamino-2-{2-pentafluorphenyl-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 632.26 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 655.24

e) [1-{2-Pentafluorphenyl-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-pentafluor-phenyl-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 840.18 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 863.18.

f) [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pentafluorphenylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2- pentafluorphenyl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 748.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 749.15

g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) ausgehend von [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pentafluorphenylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 614.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 615.05

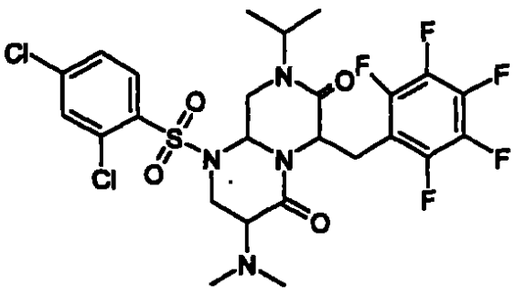
h) Pyrrolidin-2-carbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pentafluorphenylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 711.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 712.06

Beispiel 177

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

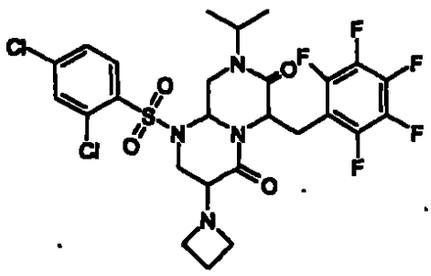


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.09

Beispiel 178

3-Azetidin-1-yl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

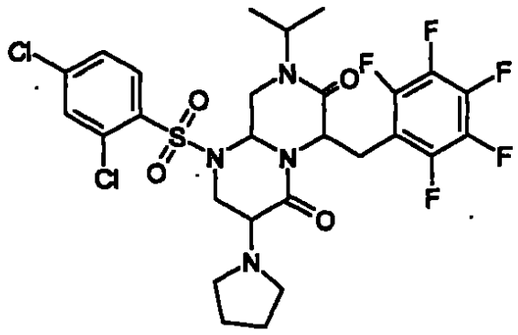


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 655.1

Beispiel 179

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

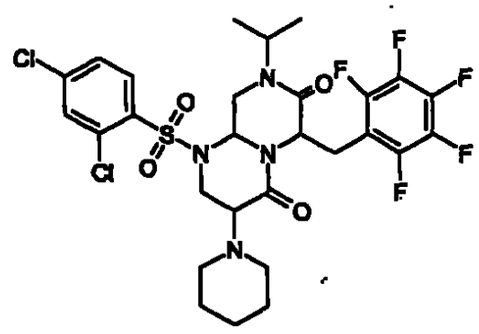


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 669.11

Beispiel 180

1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

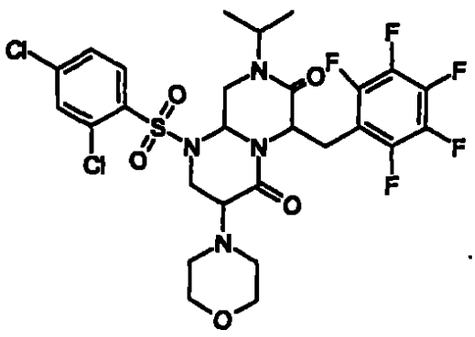


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 682.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 683.09

Beispiel 181

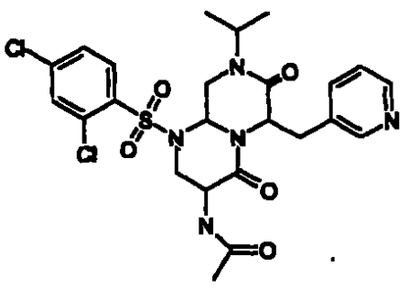
1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-morpholin-4-yl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pentafluorphenylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 684.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 685.01

Beispiel 182



a) {1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von Fmoc-3-pyridyl-alanin. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 545.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 546.24

b) 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-3-yl-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von {1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 323.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 324.22

c) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-3-yl-propionamid . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 765.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 766.31

d) (2-Amino-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 543.31 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 544.4

e) (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 751.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 752.19.

f) [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2- pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 659.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 660.10

g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) ausgehend von [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 525.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 526.1

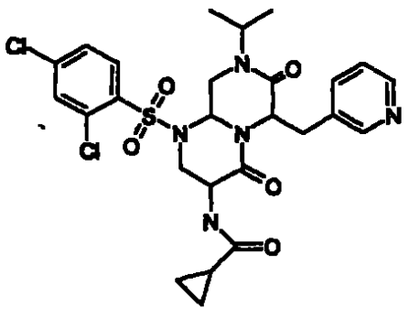
h) N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 567.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 568.11

Beispiel 183

Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

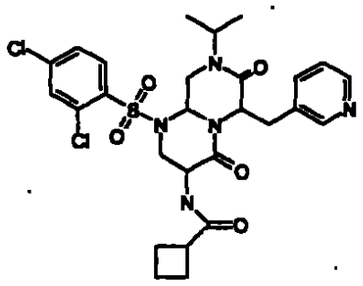


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 593.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 594.13

Beispiel 184

Cyclobutancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

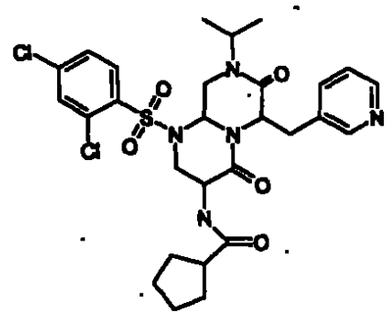


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 607.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 608.15

Beispiel 185

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

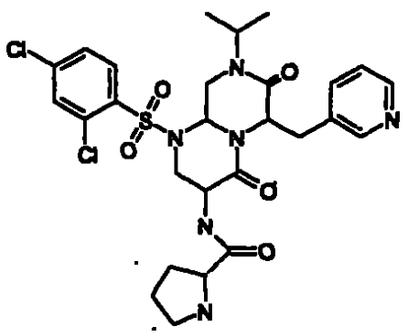


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 621.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 622.17

Beispiel 186

Pyrrolidin-2-carbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

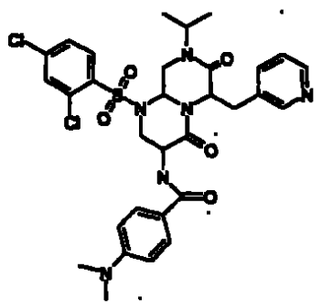


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 623.14

Beispiel 187

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

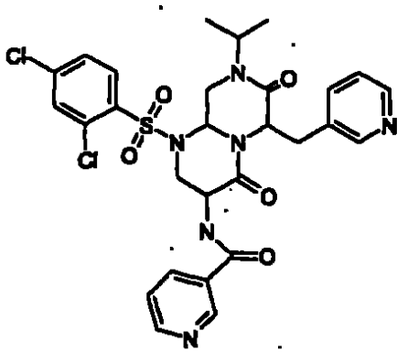


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 672.17 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 673.18

Beispiel 188

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:

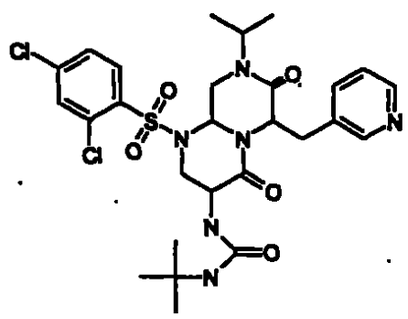


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 630.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 631.16

Beispiel 189

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3- ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



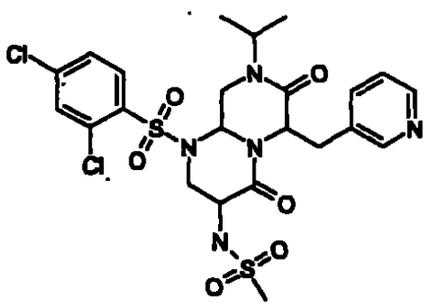
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-

dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.17 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.1

Beispiel 190

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

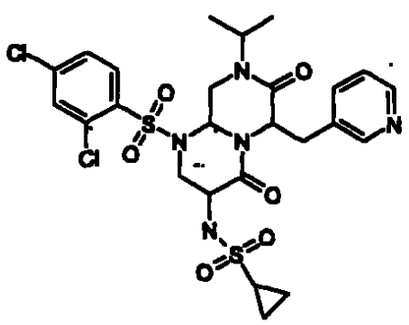


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 603.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 604.06

Beispiel 191

Cyclopropansulfonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

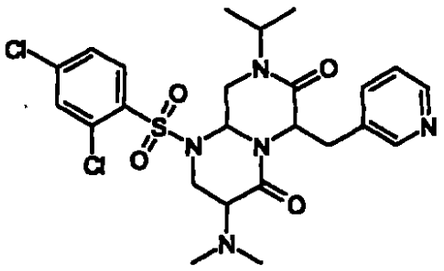


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 630.09

Beispiel 192

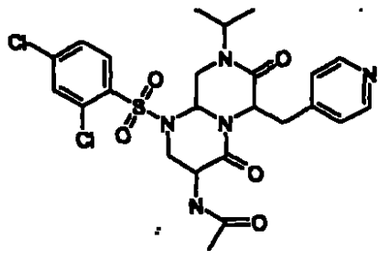
1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 553.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 554.08

Beispiel 193



a) {1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von Fmoc-4-pyridyl-alanin. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 545.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 546.26

b) 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-4-yl-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von {1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 323.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 324.22

c) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-pyridin-4-yl-propionamid . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 809.36 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 832.3

d) (2-Amino-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzyl ester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 543.31 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 544.4

e) (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure benzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 751.22 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 752.19.

f) [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von (2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-{1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2- pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 659.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 660.17

g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 525.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 526.10

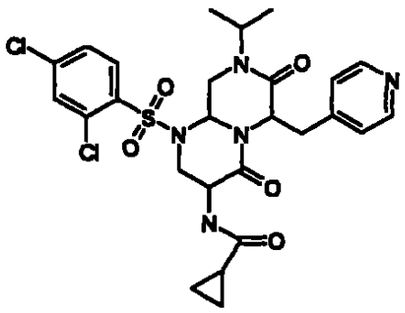
h) N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 567.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 568.13

Beispiel 194

Cyclopropancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

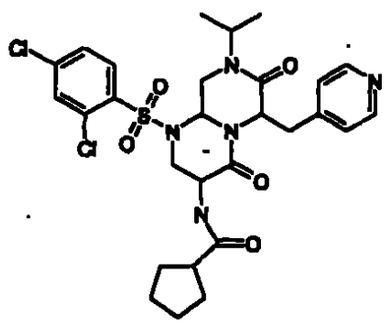


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 593.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 594.13

Beispiel 195

Cyclopentancarbonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

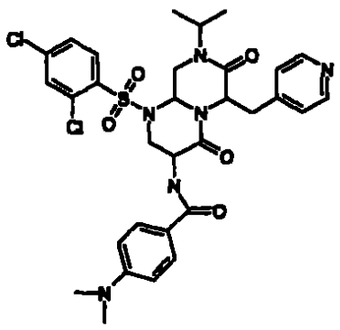


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 621.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 622.17

Beispiel 196

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

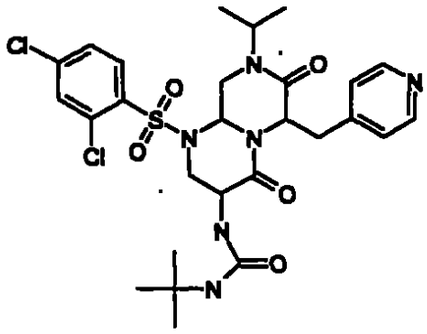


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 672.17 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 673.2

Beispiel 197

1-tert-Butyl-3-[1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4- ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

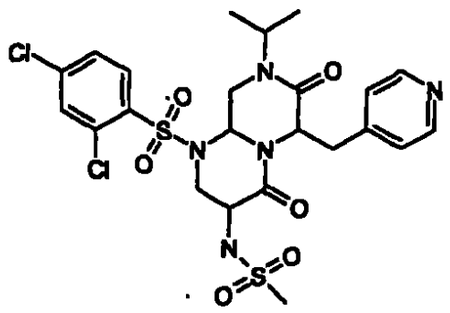


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.17 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.2

Beispiel 198

N-[1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6-pyridin-4-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

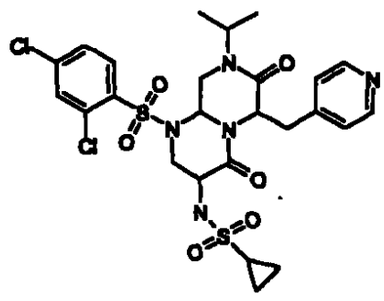


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 603.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 604.08

Beispiel 199

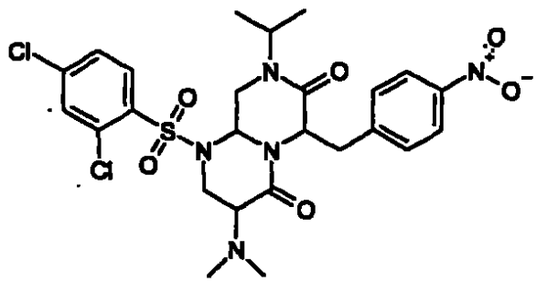
Cyclopropansulfonsäure [1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-6- pyridin-4-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 630.06

Beispiel 200



a) [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-nitro-Phe-OH. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 589.28 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 590.3

b) 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-(4-nitro-phenyl)-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester.

c) [1-[1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-3-(4-nitro-phenyl)-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 765.37 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 766.31

d) {2-Amino-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von 1-[(2,2-Diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-

ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 587.68 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M-OEt): 542

e) {2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von {2-Amino-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2-(4-nitro-phenyl)- ethylcarbamoyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 795.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 818.21.

f) [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von {2-(2,4-Dichlor-benzolsulfonylamino)-1-[1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-2- (4-nitro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 703.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 704.1

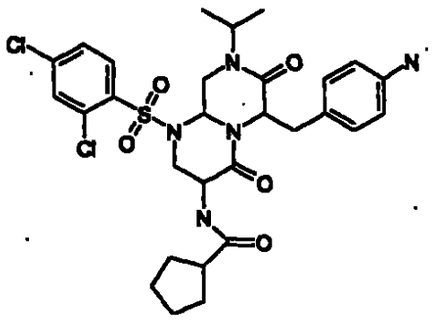
g) 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 525.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 526.10

h) 1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Einer Lösung von 100 mg (0,17 mmol) 3-Amino-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitrobenzyl)-hexahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion in 5 mL Methanol wurden 0,15 mL Essigsäure und anschließend 0,15 mL Formaldehyd (37 % in H_2O) und 1 mL Natriumcyanoborhydrid (1M in THF) zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingeengt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit

Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Dann wurde es getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an 12 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Methanol, Gradient 0 - 5 % Methanol). Man erhielt 25 mg des Dimethylamins. Das Amin wurde mit 1 mL 1M-HCl in Ether behandelt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt. Man erhielt 35 mg Dimethylamin-HCl-Salz als weißen Feststoff. LC/MS MG = 597,12 (berechnet, monoisotop) Meßwert (M^+H) = 598,12

Beispiel 201

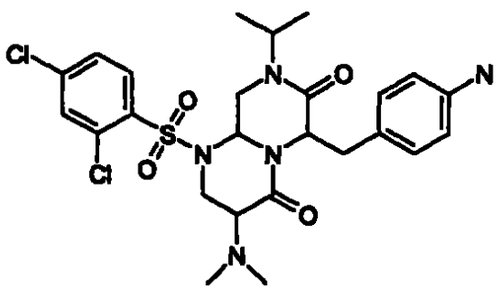
Cyclopentancarbonsäure [6-(4-amino-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion wurde analog Beispiel 31 zum Cyclopentancarbonsäureamid umgesetzt. Diese wurde folgendermaßen weiter umgesetzt:
Einer Lösung von 50 mg (0,07 mmol) Cyclopentancarbonsäure-[1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitrobenzyl)-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]amid (Beispiel 200) in 3 mL Ethanol wurden 71 mg (0,3 mmol) Zinn(II)-chlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde im Mikrowellenofen 5 Minuten lang auf 100°C erwärmt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, durch Kieselgur filtriert und im Vakuum eingeengt. Dann wurde er an 4 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Heptan, Gradient 0 - 100 % Essigsäureethylester). Man erhielt 25 mg des gewünschten Anilins als Öl. LC/MS MG (berechnet, monoisotop) = 635,17 und der Meßwert (M^+H) = 636,14.

Beispiel 202

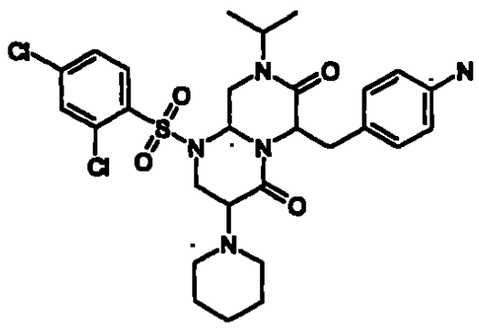
6-(4-Amino-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



Beispiel 202 wurde analog zu Beispiel 201 reduziert ausgehend von Verbindung 1-(2,4-Dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 567.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 568.1

Beispiel 203

6-(4-Amino-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

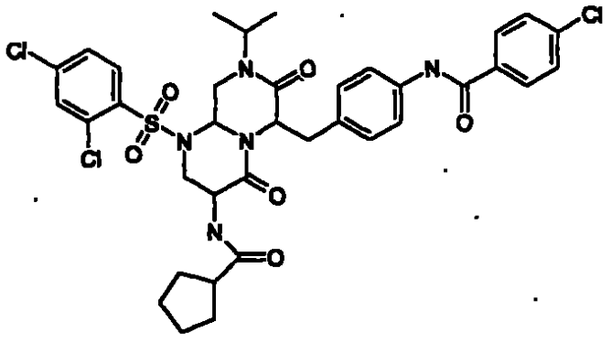


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion zum entsprechenden Piperidinderivat. Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe erfolgte

wie in Beispiel 201 beschrieben. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 607.18 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 608.2

Beispiel 204

4-Chlor-N-{4-[3-(cyclopentancarbonyl-amino)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-6-ylmethyl]-phenyl}- benzamid

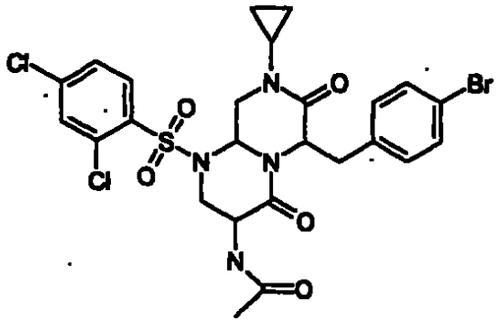


Einer Lösung von 25 mg (0,03 mmol) [6-(4-Aminobenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 1 mL Dichlormethan wurden 5 mg (0,04 mmol) Diisopropylethylamin und anschließend 7 mg (0,04 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an 8 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Heptan, Gradient 0 - 100 % Essigsäureethylester). Man erhielt 28,5 mg Amid als Öl. Diese Verbindung wurde im nächsten Schritt direkt verwendet.

Eine Lösung von 28,5 mg (0,03 mmol) des obengenannten Cbz-carbamats in 2 mL Acetonitril wurde bei 0°C mit 28 mg (0,14 mmol) TMSI versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, im Vakuum eingeengt, mit Methanol verdünnt und durch eine SCX (5 g)-Patrone filtriert (Elution mit 5 mL Methanol und anschließend mit 15 mL 7N-Ammoniak in Methanol). Man erhielt 18 mg des gewünschten Amins als braunes Öl. Diese Verbindung wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

Einer Lösung von 18 mg (0,02 mmol) der deblockierten Verbindung in 1 mL DCM wurden 3 mg (0,02 mmol) DIEA und anschließend 2,7 mg (0,02 mmol) Cyclopentancarbonylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 2 mL Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Dann wurde dieser an 4 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit Essigsäureethylester/Heptan, Gradient 0 - 100 % Essigsäureethylester). Man erhielt 11 mg des gewünschten Amids als Öl.LC/MS MG = 773,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M^+H) = 774,12

Beispiel 205



a) Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin

Eine Lösung von 2.36g (12 mmol) 2-Bromacetaldehyd-diethylacetal und 4.94 g (86.6 mmol) Cyclopropylamin wurde in einem geschlossenen Gefäß für 2 h auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 75 mL Ether verdünnt und mit 5% aq NaOH gewaschen, gefolgt von Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert (130°C-140°C). Es wurden 2.01 g der gewünschten Verbindung erhalten. LC/MS M+H = 173 .

b) [1-[Cyclopropyl- (2,2-diethoxy-ethyl)- carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-4-Br-Phe-OH und Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin, Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 629.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 643.16

c) 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)- carbamoyl]-2-(4-brom-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 398.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 399.11.

d) [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-benzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(4-brom-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 840.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 863.23

e) (2-Amino-1-{2-(4-brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-benzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 618.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 619.2

f) [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(4-brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]- ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 826.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 849.14.

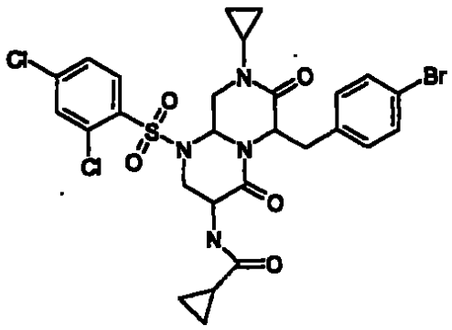
g) [6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzyl ester Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-(2-(4-Brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 734.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 735.02

h) 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600.0 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 600.99

i) N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642.01 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 643.02

Beispiel 206

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
Struktur:

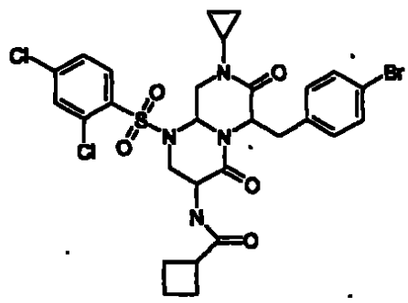


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 669.04

Beispiel 207

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

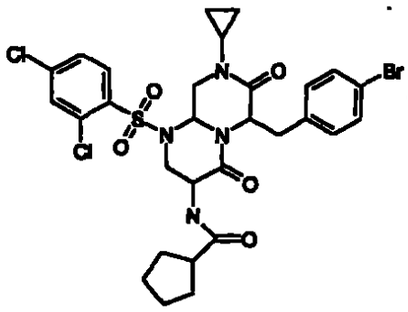


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 682.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 683.06

Beispiel 208

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

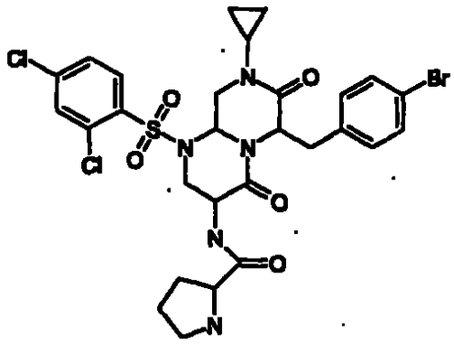


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 697.08

Beispiel 209

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

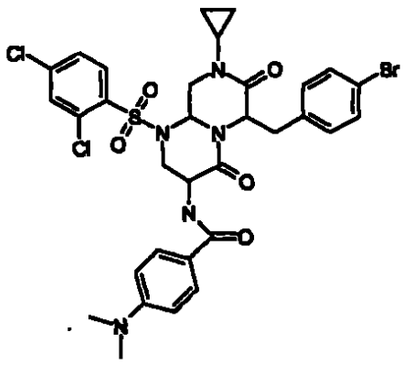


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 697.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 698.02

Beispiel 210

N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

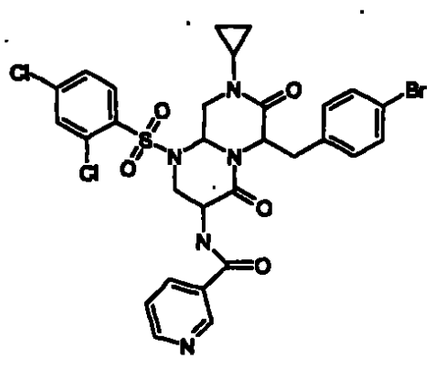


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 47 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 747.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 748.08

Beispiel 211

N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:

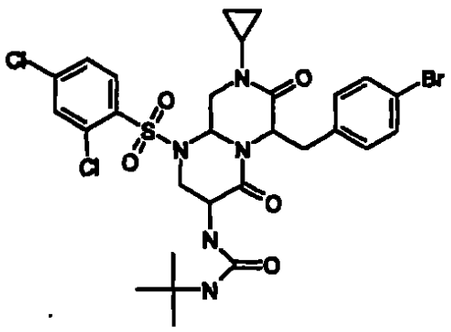


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 705.02 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 706.06

Beispiel 212

1-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-tert-butyl-harnstoff

Struktur:

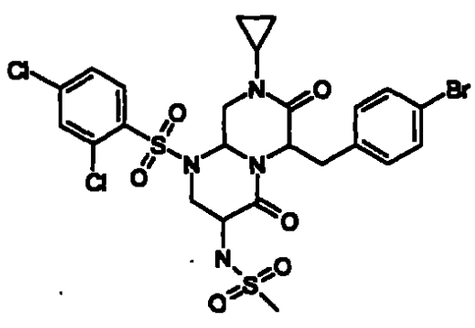


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 699.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 700.09

Beispiel 213

N-[6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



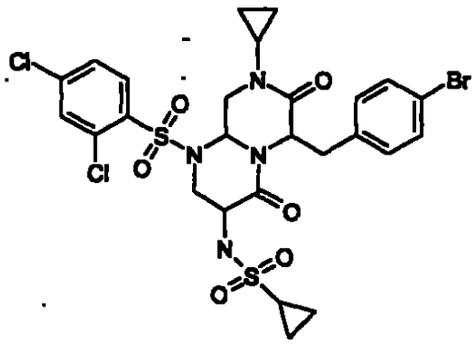
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 677.98 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 679.0

Beispiel 214

Cyclopropansulfonsäure [6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



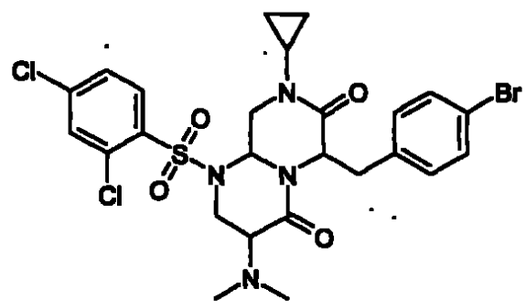
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 703.99 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 705.01

Beispiel 215

6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

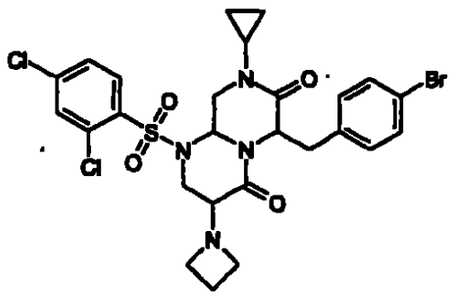


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 629.04

Beispiel 216

3-Azetidin-1-yl-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

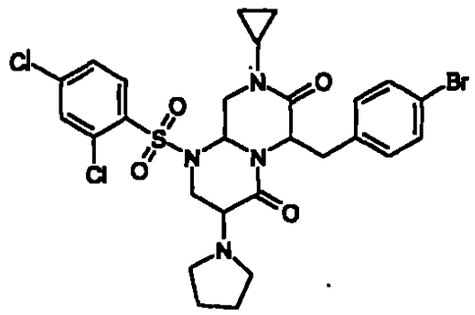


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 637.1

Beispiel 217

6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-pyrrolidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

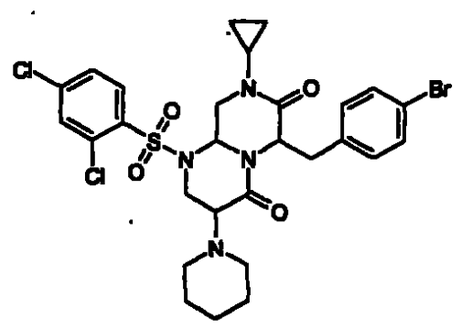


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 655.04

Beispiel 218

6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

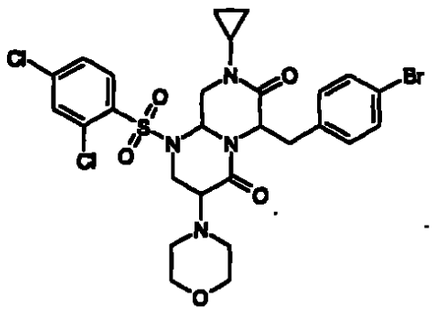


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 669.08

Beispiel 219

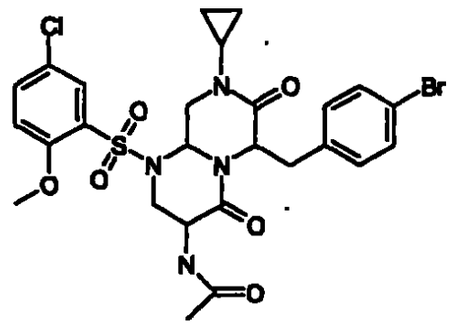
6-(4-Brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-morpholin-4-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 670.97

Beispiel 220



a) [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(4-brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]- ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäure-benzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 822.17 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 845.19

b) [6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(4-Brom-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 730.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 731.09

c) 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 597.04

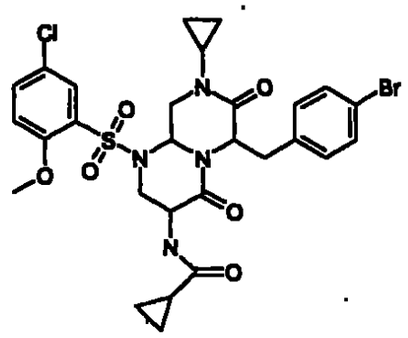
d) N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)- 8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 639.11.

Beispiel 221

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

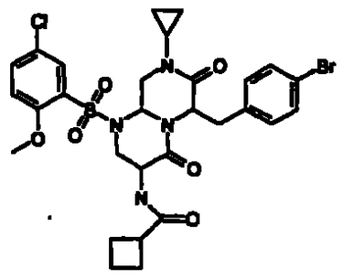


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 664.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 665.13

Beispiel 222

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

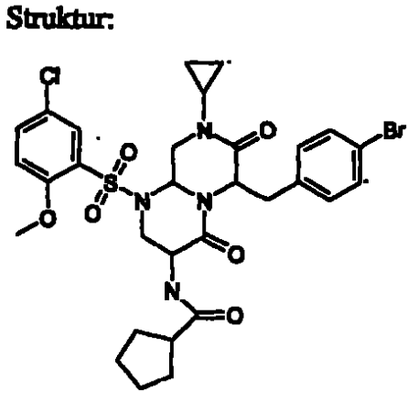


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 678.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 679.15

Beispiel 223

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

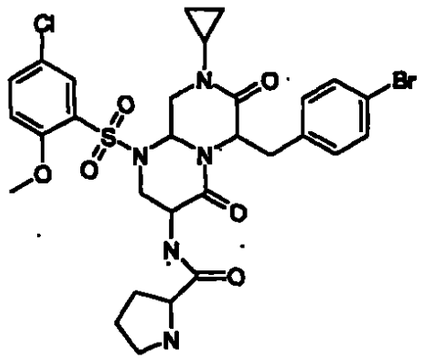


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 693.16

Beispiel 224

Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)- 8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

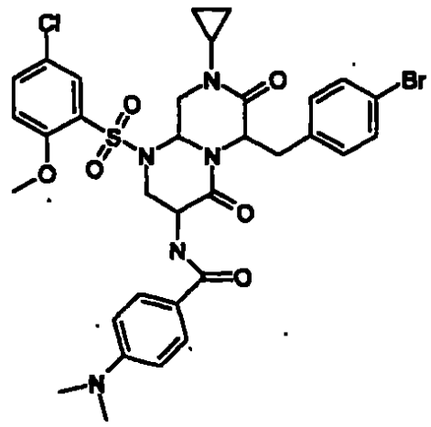


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 693.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 694.06

Beispiel 225

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

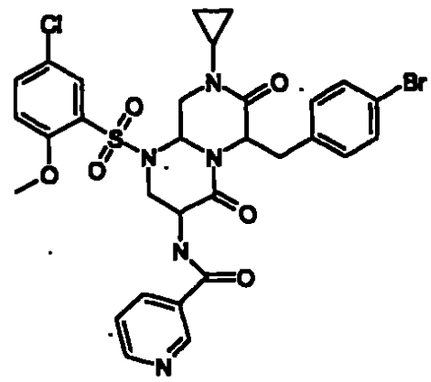


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 743.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 744.17

Beispiel 226

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-nicotinamid

Struktur:

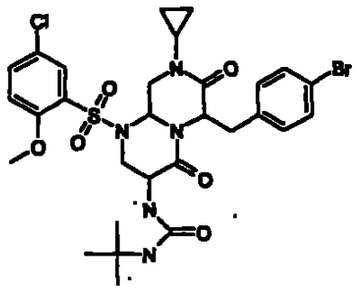


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 50 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 701.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 702.08

Beispiel 227

1-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-tert-butyl-harnstoff

Struktur:

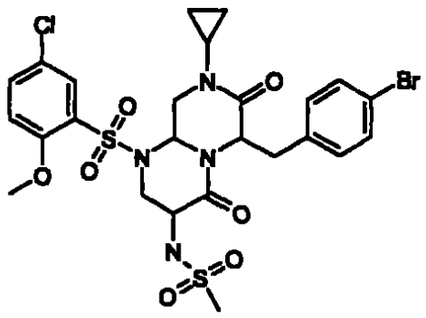


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 695.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 696.17

Beispiel 228

N-[6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

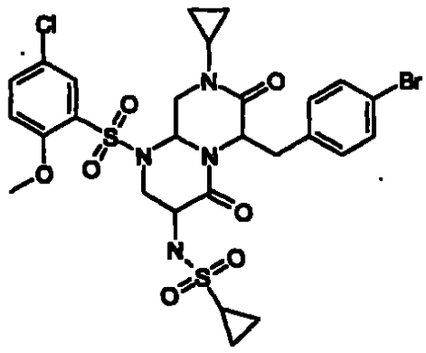


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 674.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 675.08

Beispiel 229

Cyclopropansulfonsäure [6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

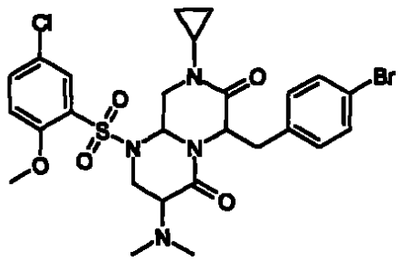


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 700.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 701.1

Beispiel 230

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

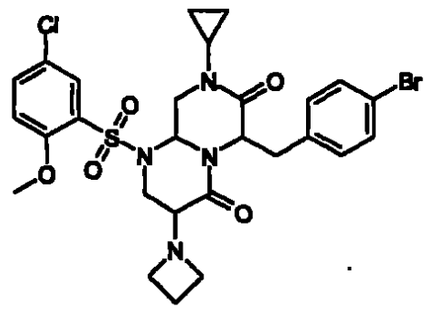


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 743.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 744.17

Beispiel 231

3-Azetidin-1-yl-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

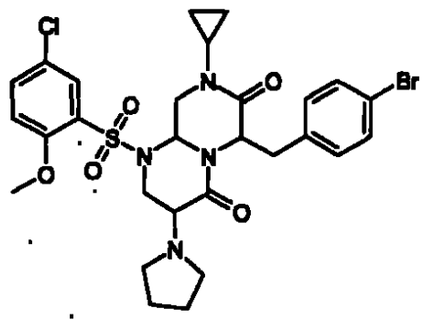


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 641.0

Beispiel 232

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-pyrrolidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

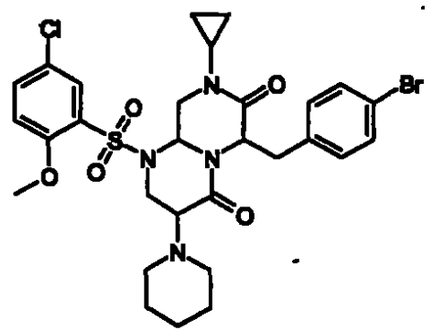


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 650.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 651.07

Beispiel 233

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-piperidin-1-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

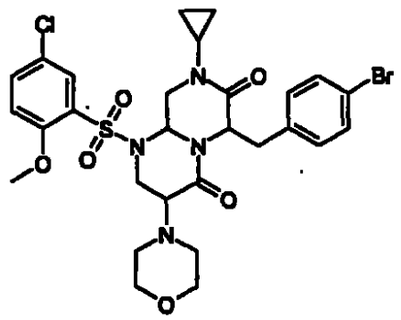


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 664.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 665.12

Beispiel 234

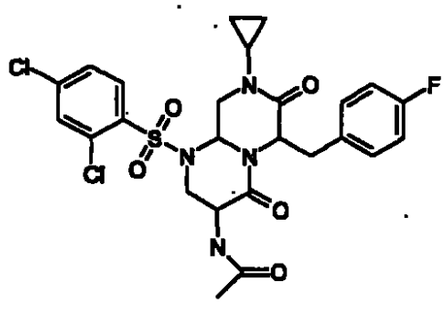
6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-3-morpholin-4-yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-cyclopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 666.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 667.02

Beispiel 235



a) [6-(4-Fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66a. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 689.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 690.10

b) 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66b) ausgehend von [6-(4-Fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 540.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 541.06

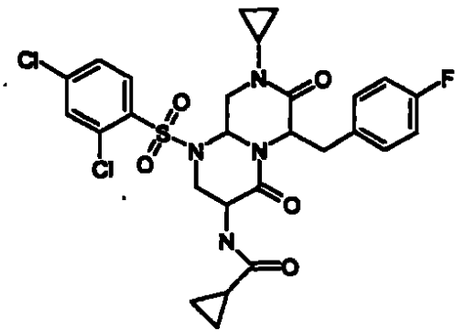
c) N-[6-(4-Fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 582.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 583.10

Beispiel 236

Cyclopropancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor- benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



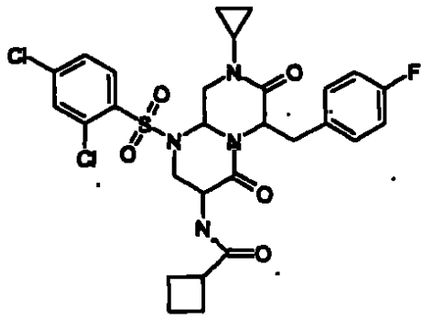
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 609.11

Beispiel 237

Cyclobutancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor- benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

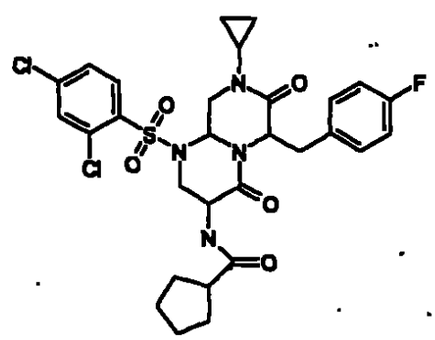


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.
Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 623.13

Beispiel 238

Cyclopentancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor- benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

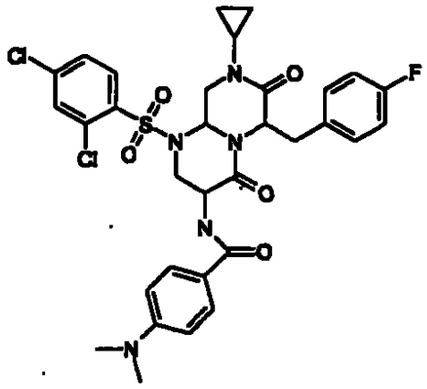


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 637.14

Beispiel 239

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

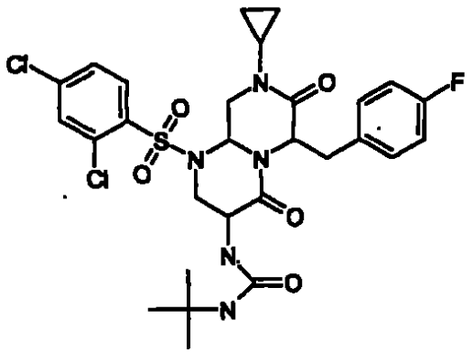


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 687.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 688.15

Beispiel 240

1-tert-Butyl-3-[8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7- dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

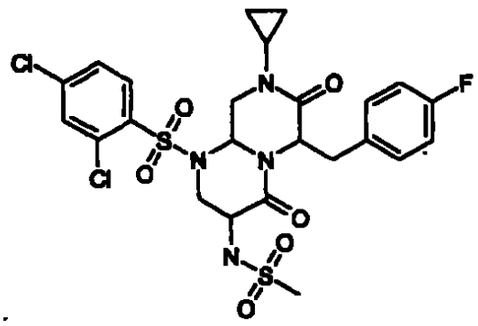


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 639.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 640.18

Beispiel 241

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

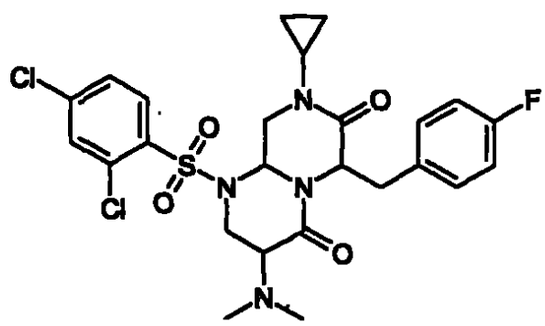


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 618.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 619.08

Beispiel 242

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-6-(4-fluor-benzyl)- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



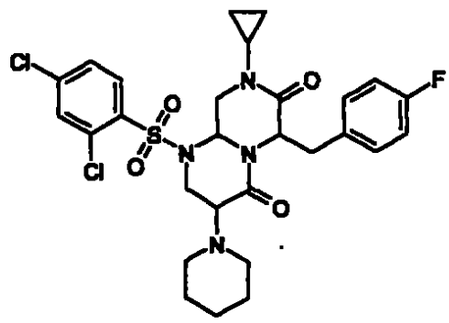
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 568.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 569.12

Beispiel 243

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



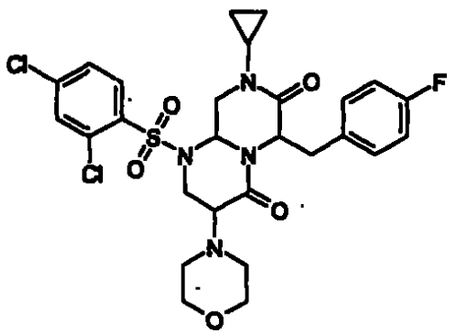
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 609.14

Beispiel 244

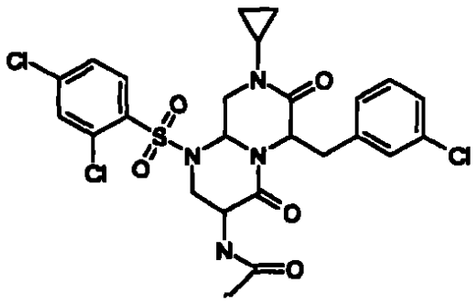
8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-3-morpholin-4-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-fluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.1

Beispiel 245



a) [6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66a). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 690.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 691.0

b) 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 66b) ausgehend von [6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 556.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 557.04

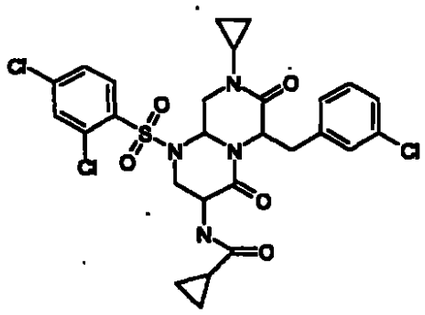
c) N-[6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 599.0

Beispiel 246

Cyclopropancarbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

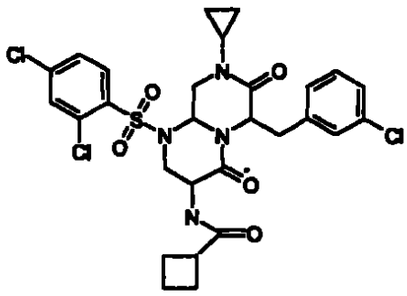


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.0

Beispiel 247

Cyclobutancarbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

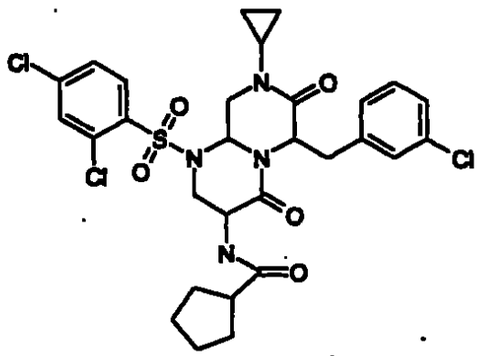


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 639.08

Beispiel 248

Cyclopentancarbonsäure [6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

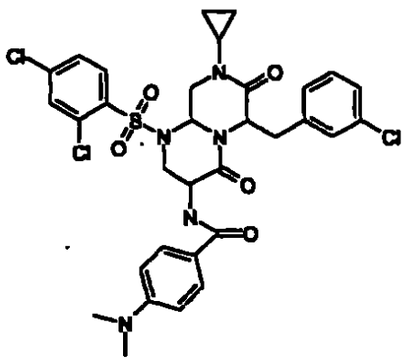


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 652.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 653.0

Beispiel 249

N-[6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:

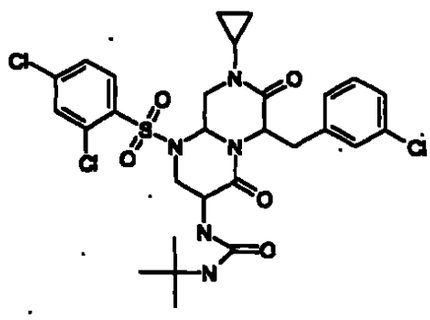


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 703.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 704.0

Beispiel 250

1-tert-Butyl-3-[6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7- dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:



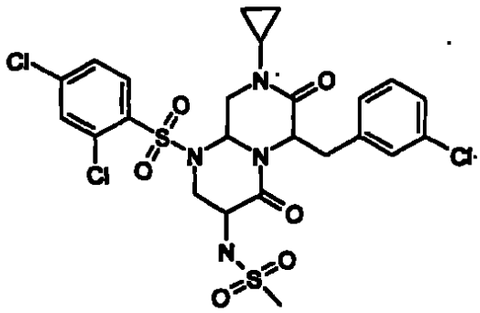
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 655.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 656.11

Beispiel 251

N-[6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



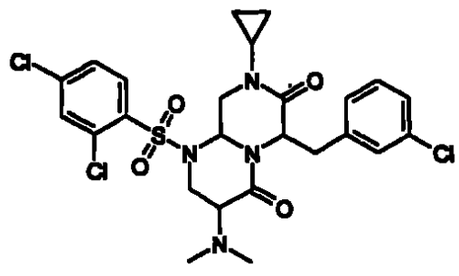
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 634.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 635.0

Beispiel 252

6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

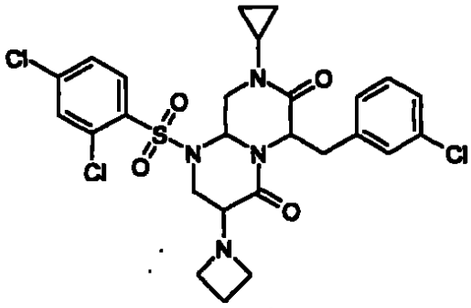


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 584.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 585.1

Beispiel 253

3-Azetidin-1-yl-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

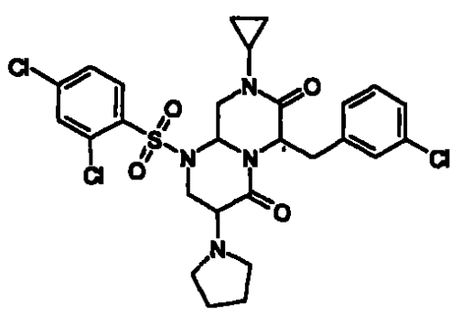


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 73 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 596.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 597.07

Beispiel 254

6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-pyrrolidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

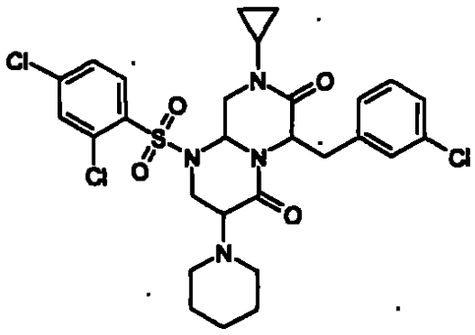


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 74 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 610.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 611.09

Beispiel 255

6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-piperidin-1-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

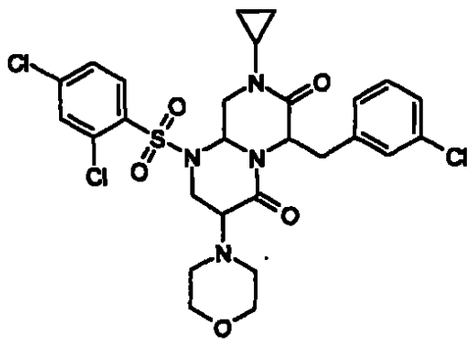


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 59 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 624.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 625.11

Beispiel 256

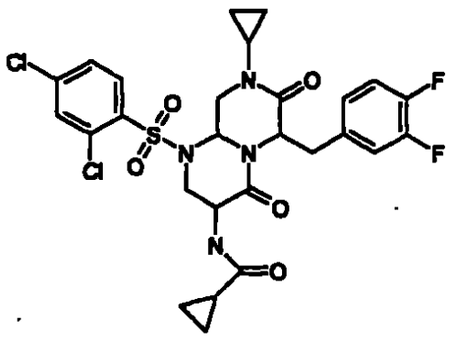
6-(3-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-morpholin-4-yl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(3-chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 627.09

Beispiel 257



a) [1-[Cyclopropyl- (2,2-diethoxy-ethyl)- carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von N-Fmoc-3,4-F_2-Phe-OH und Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 578.26 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 579.3

b) 2-Amino-3-(3,4-difluor-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von [1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)- carbamoyl]-2-(3,4-difluor-phenyl)-ethyl]- carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 356.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 357.23

c) [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-benzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-3-(3,4-difluor-phenyl)-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 821.35

d) (2-Amino-1-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-

ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-benzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 576.28 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 599.27

f) [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{2-(3,4-difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]- ethylcarbamoyl}-ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784.19 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 807.18.

e) [6-(3,4-Difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 693.0

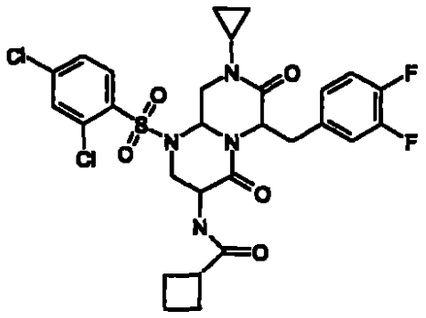
f) 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(3,4-Difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 559.05

g) Cyclopropancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 627.18

Beispiel 258

Cyclobutancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4- difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

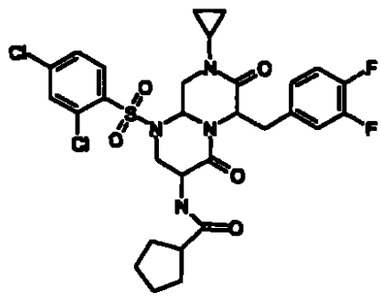


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 641.1

Beispiel 259

Cyclopentancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4- difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

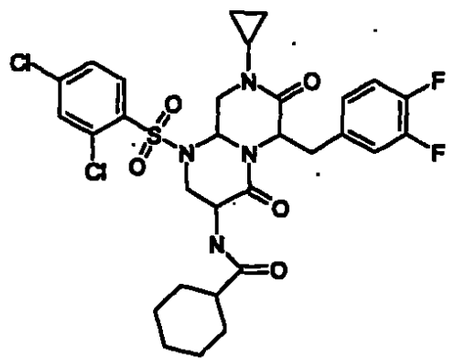


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 654.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 655.21

Beispiel 260

Cyclohexancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4- difluor-benzyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

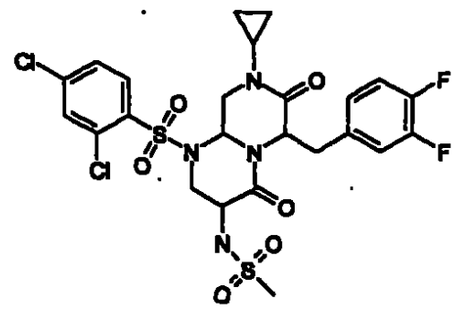


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 32 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 668.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 669.22

Beispiel 261

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:



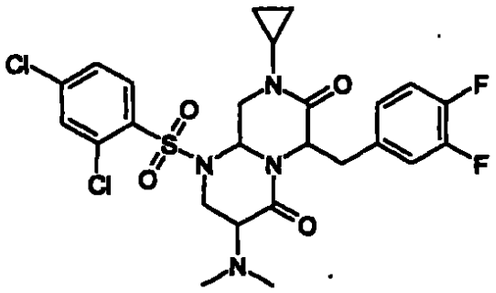
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 637.07

Beispiel 262

8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-(3,4-difluor-benzyl)-3-dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

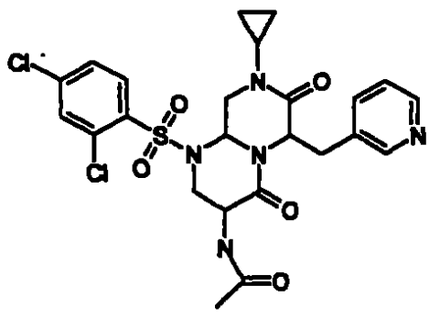
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(3,4-difluor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 587.10

Beispiel 263



a) {1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H-fluoren-9-ylmethylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29a) (Methode B) ausgehend von Fmoc-PAL-OH und Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-amin. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 543.27 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 544.21

b) 2-Amino-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-3-pyridin-3-yl-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29b) (Methode B) ausgehend von {1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethyl}-carbaminsäure 9H- fluoren-9-ylmethylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 321.21 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 322.20

c) [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29c) (Methode B) ausgehend von 2-Amino-N-cyclopropyl-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-3-pyridin-3-yl-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 798.34 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 821.35

d) (2-Amino-1-{1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}- ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29d) (Methode B) ausgehend von [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(9H- fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 541.29 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 542.30

e) [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von (2-Amino-1-{1-[cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}- ethyl)-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 826.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 849.14.

f) [8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{1-[Cyclopropyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl}-2-(2,4- dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 657.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 658.11

g) 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 523.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 524.09

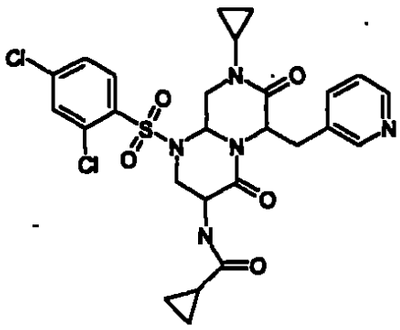
h) N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 565.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 566.10

Beispiel 264

Cyclopropancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

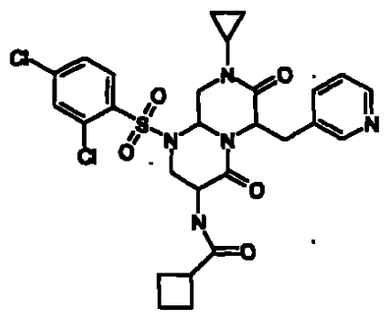


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 591.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 592.09

Beispiel 265

Cyclobutancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

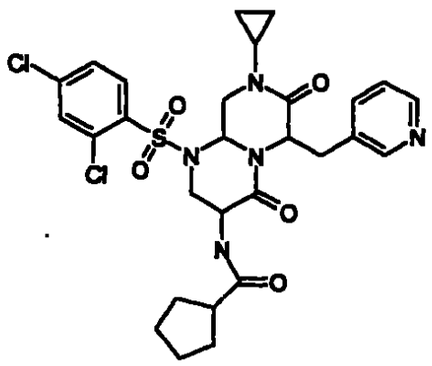


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 605.13 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 606.12

Beispiel 266

Cyclopentancarbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

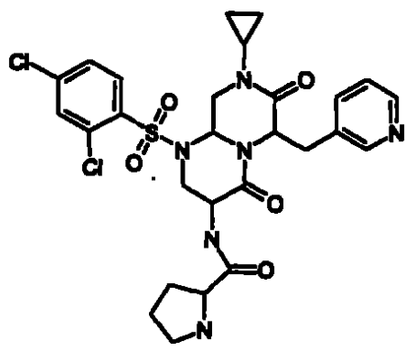


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 619.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 620.14

Beispiel 267

Pyrrolidin-2-carbonsäure[8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:



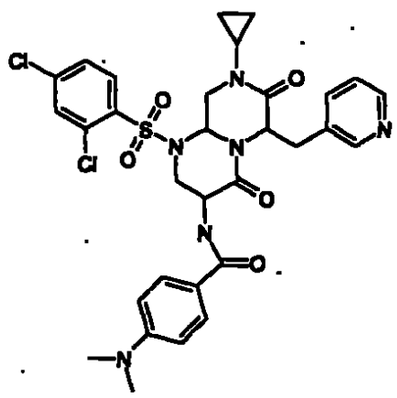
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 620.14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 621.12

Beispiel 268

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-4-dimethylamino-benzamid

Struktur:



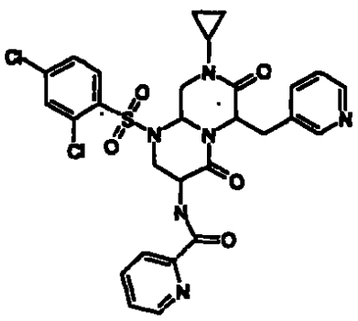
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 25 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 670.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 671.16

Beispiel 269

Pyridine-2-carbonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

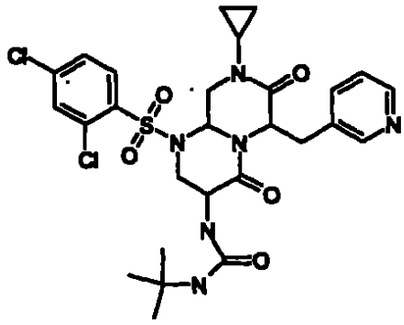


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 49 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 629.14

Beispiel 270

1-tert-Butyl-3-[8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3- ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

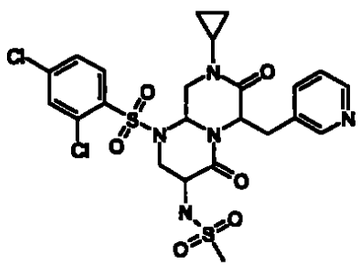


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 623.16

Beispiel 271

N-[8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6-pyridin-3-ylmethyl- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

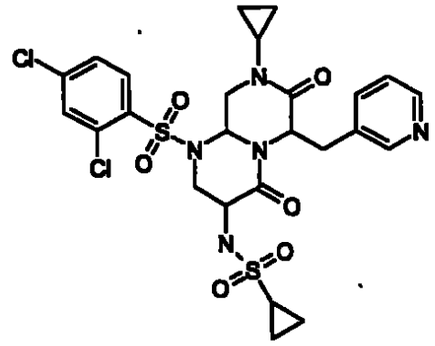


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 601.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 602.06

Beispiel 272

Cyclopropansulfonsäure [8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-6- pyridin-3-ylmethyl-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

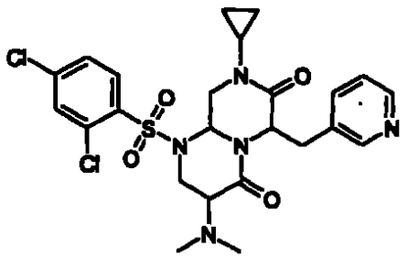


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 27 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 627.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 628.09

Beispiel 273

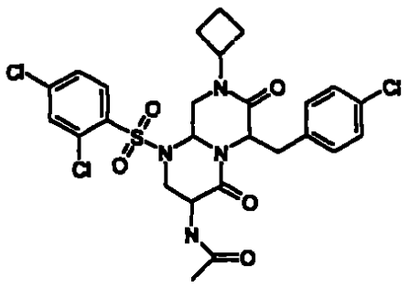
8-Cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-8-cyclopropyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-,pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 551.12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 552.14

Beispiel 274



a) Cyclobutyl-(2,2-diethoxyethyl)-amin

Eine Lösung von 1,75 mL (11,65 mmol) 1-Brom-2,2-diethoxyethan und 2 mL (23,3 mmol) Cyclobutylamin wurde in einem verschlossenen Gefäß über Nacht auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 40 % NaOH (in H_2O) versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,39 g Substanz als orange Flüssigkeit.

b) 2-Amino-3-(4-chlorphenyl)-N-cyclobutyl-N-(2,2-diethoxyethyl)-propionamid

Eine Lösung von 1,0 g (2,37 mmol) Fmoc-Phe(4-Cl)-OH und 489 mg (2,61 mmol) des Amins Cyclobutyl-(2,2-diethoxyethyl)-amin wurde in 9,5 mL Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wurden 722 mg (2,61 mmol) DMTMM zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an 40 g SiO_2 chromatographiert (Elution mit EtOAc/Heptan, Gradient 10 - 70 %). Man erhielt 890 mg der Substanz als weißen Schaum. LC/MS M^+ = 591, Meßwert (M^+Na) = 613 und M-OEt = 545 stimmten mit der gewünschten Substanz überein. Eine Lösung von 890 mg (1,5 mmol) der genannten Substanz wurde in 7,5 mL Dimethylformamid gelöst und mit 0,8 mL Diethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an 12 g SiO_2 unterzogen (Elution mit MeOH in DCM, Gradient 1 - 10 %). Man erhielt 470 mg des gewünschten Amins 2-Amino-3-(4-chlorphenyl)-N-cyclobutyl-N-(2,2-diethoxyethyl)-propionamid als farbloses Öl. LC/MS M^+ = 368, Meßwert (M^+Na) = 391 und M-OEt = 323 stimmen mit der Struktur überein.

c) [1-{2-(4-Chlorphenyl)-1-[cyclobutyl-(2,2-diethoxyethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlorbenzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 2,5 g (10,5 mmol) Z-Dap-OH in 21 mL 1N-NaOH wurde bis zur Homogenität gerührt. Der Z-Dap-OH-Lösung wurde eine Lösung von 2,83 g (11,5 mmol) 2,4-Dichlorphenylsulfonylchlorid in 29 mL Dioxan langsam zugesetzt. Dann wurde 2 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Zitronensäure angesäuert und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4,08 g des gewünschten Sulfonamids, das bei dem nachstehend beschriebenen Verfahren ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Eine Lösung von 840 mg (2,28 mmol) 2-Amino-3-(4-chlorphenyl)-N-cyclobutyl-N-(2,2-diethoxyethyl)-propionamid und 1,22 g (2,73 mmol) des genannten Sulfonamids in 9 mL DMF wurden mit 755 mg (2,73 mmol) DMTMM versetzt. Das Gemisch wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,9 g Rohsubstanz als weißen Schaum. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an 40 g SiO_2 unterzogen (Elution mit EtOAc/Heptan, Gradient 10 - 80 %). Man erhielt 1,09 g der gewünschten Substanz [1-{2-(4-Chlorphenyl)-1-[cyclobutyl-(2,2-diethoxyethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlorbenzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester als weißen Feststoff. LC/MS M^+ = 798, Meßwert (M^+Na) = 819 und M-OEt = 753 stimmen mit der Struktur überein.

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[cyclobutyl-(2,2-diethoxy-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2- (2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 704.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 705.1

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-

yl]-carbaminsäurebenzylester . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 570.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 570.99

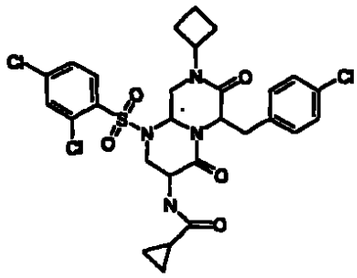
f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 612.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 613.07

Beispiel 275

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor- benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

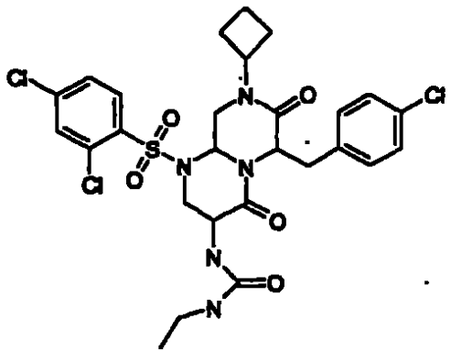


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 638.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 639.09

Beispiel 276

1-[6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-3-ethyl-harnstoff

Struktur:

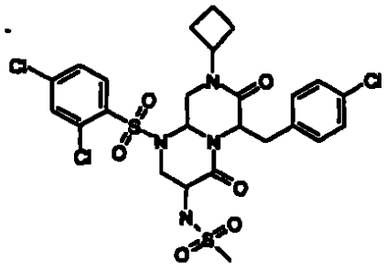


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 57 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 641.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 642.09

Beispiel 277

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

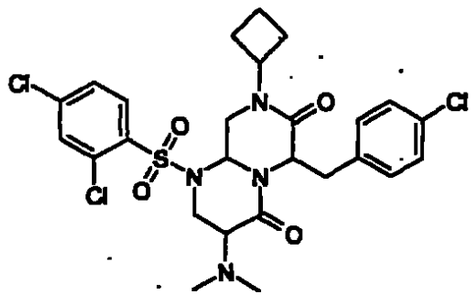


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 648.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 649.15

Beispiel 278

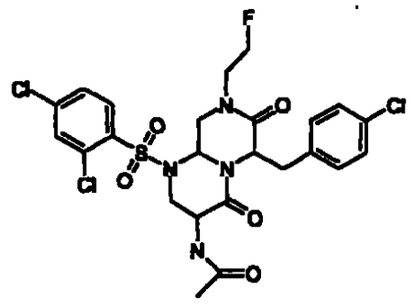
6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-8-cyclobutyl-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 599.07

Beispiel 279



a) (2,2-Diethoxyethyl)-(2-fluorethyl)-amin

Eine Lösung von 3,1 mL (21,5 mmol) 1-Amino-2,2-diethoxyethan, 3,0 g (23,6 mmol) 1-Brom-2-fluorethan und 5,56 g (43 mmol) Diisopropylethylamin wurde 6 Stunden lang in einem verschlossenen Gefäß auf 100°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether verdünnt und mit 1N-NaOH und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Man erhielt 1,3 g Substanz als klare Flüssigkeit.

b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-(2-fluor-ethyl)-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274b). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 360.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 361.2

c) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2-fluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274c). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 788.16 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 811.19

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2-fluor-ethyl)-carbamoyl]- ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 696.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 697.04

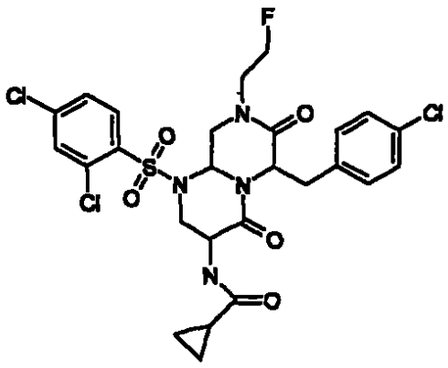
e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 562.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 563.03

f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 605.07

Beispiel 280

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2- fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

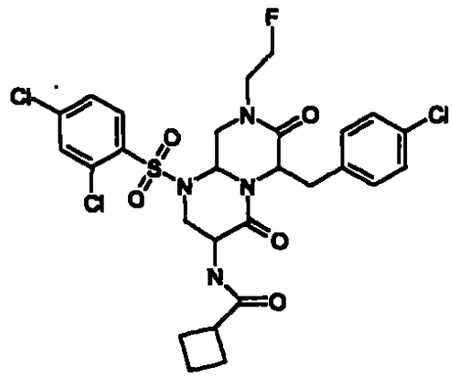


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 630.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 631.06

Beispiel 281

Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2- fluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Struktur:

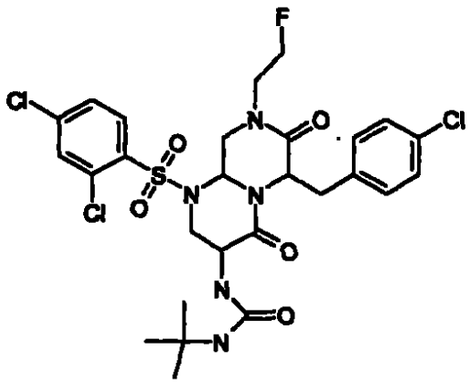


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 644.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 645.11

Beispiel 282

1-tert-Butyl-3-[6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)- 4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-harnstoff

Struktur:

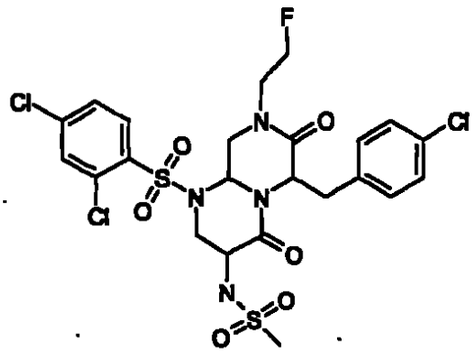


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 28 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 661.11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 662.1

Beispiel 283

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid

Struktur:

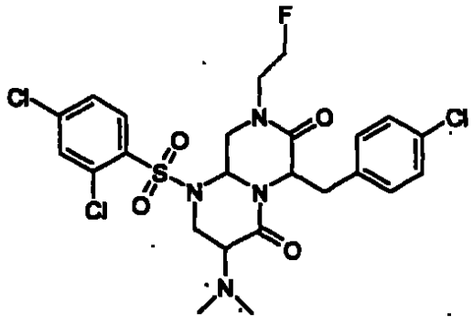


Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.02 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 641.03

Beispiel 284

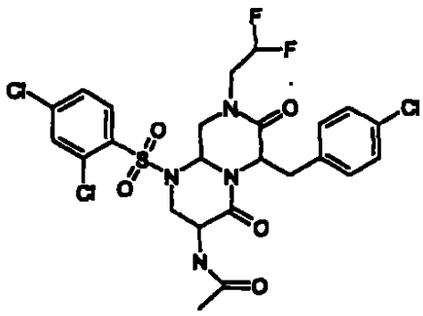
6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-fluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 590.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 591.04

Beispiel 285



a) (2,2-Diethoxyethyl)-(2,2-difluorethyl)-amin

Eine Lösung von 3 g (22,5 mmol) 1-Amino-2,2-diethoxyethan, 3,1 g (24,8 mmol) Difluoracetaldehydethylhemiacetal und 1 Pellet NaOH-Feststoff in 44 mL Toluol wurde 1,5 Stunden lang in einem Dean-Stark-Abscheider auf 120°C erwärmt. Das Gemisch wurde stehengelassen, bis es auf Raumtemperatur abgekühlt war und wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit 80 mL Methanol verdünnt und mit 3,4 g (90 mmol) Natriumborhydrid in kleinen Mengen versetzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt, im Vakuum eingeengt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 3,7 g Rohsubstanz als farbloses Öl. Der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie an 40 g SiO_2 unterzogen (Elution mit DCM/MeOH, Gradient 1 - 8 %). Man erhielt 3,1 g des gewünschten Amins als farbloses Öl.

b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-(2,2-difluor-ethyl)-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274b). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 378.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 379.18

c) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2-difluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274c). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 806.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 829.11

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2-difluor-ethyl)-carbamoyl]- ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 714.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 715.02

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 580.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 580.99

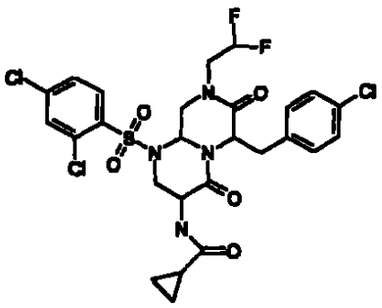
f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 622.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 623.03

Beispiel 286

Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2- difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

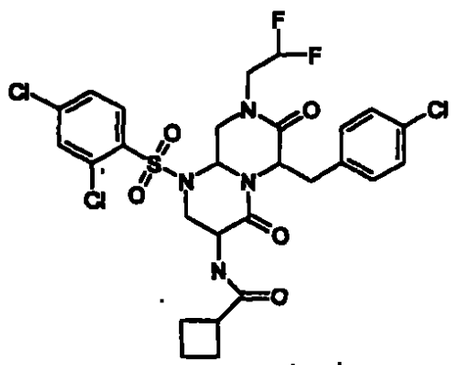
Struktur:



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 648.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 649.04

Beispiel 287

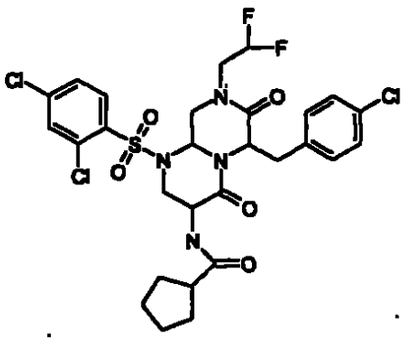
Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2- difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 662.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 663.06

Beispiel 288

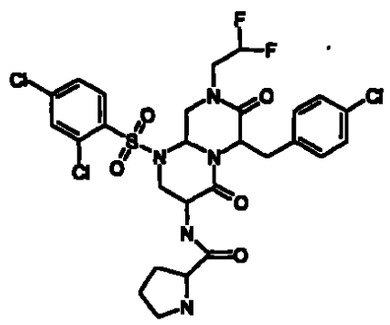
Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2- difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 676.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 677.07

Beispiel 289

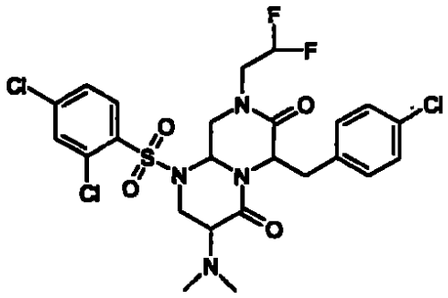
Pyrrolidin-2-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8- (2,2-difluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 40 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 677.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 678.08.

Beispiel 290

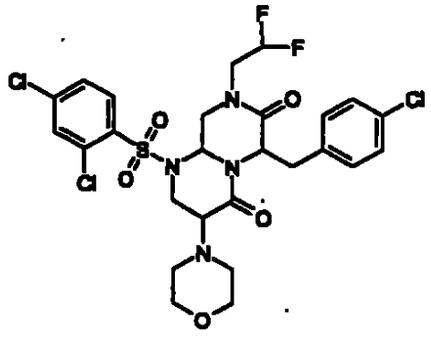
6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-3- dimethylamino-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 608.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 609.05

Beispiel 291

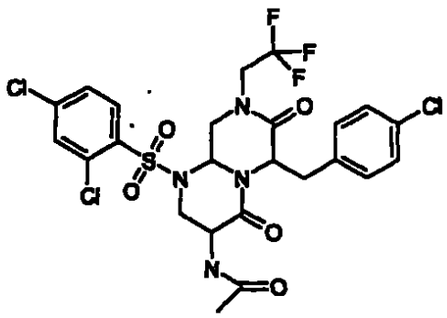
6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-3-morpholin-4- yl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 60 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2-difluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 650.07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 651.07

Beispiel 292



a) (2,2-Diethoxyethyl)-(2,2,2-trifluorethyl)-amin

Eine Lösung von 1 g (7,5 mmol) 1-Amino-2,2-diethoxyethan, 1,26 g (7,9 mmol) Trifluoracetaldehydethylhemiacetal und 1 Pellet NaOH in 15 mL Toluol wurde 3 Stunden lang in einem Dean-Stark-Abscheider auf 110°C erwärmt. Das Gemisch wurde weitere 3 Stunden lang auf 125°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde stehengelassen, bis es auf Raumtemperatur abgekühlt war und wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit 25 mL Methanol verdünnt und mit 1,13 g (30 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf 70°C erwärmt und über Nacht gerührt, im Vakuum eingeengt und zwischen Wasser und Essigsäureethylester aufgeteilt. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 740 mg des gewünschten Amins als klares Öl.

b) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-propionamid
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274b). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 378.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 379.18

c) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2,2-trifluor-ethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 274c). Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 806.15 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+Na)^+$: 829.11

d) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29f) (Methode B) ausgehend von [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-(2,2,2-trifluor-ethyl)-carbamoyl]- ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzyl ester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 732.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 732.12

e) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

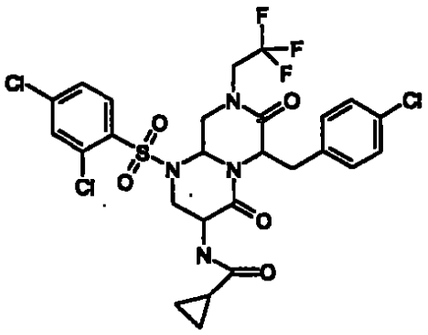
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29e) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-4,7-dioxo- octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.02 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 599.06

f) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640.03 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 641.06

Beispiel 293

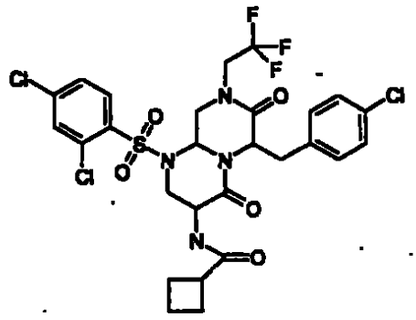
Cyclopropancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7- dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 666.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 667.07

Beispiel 294

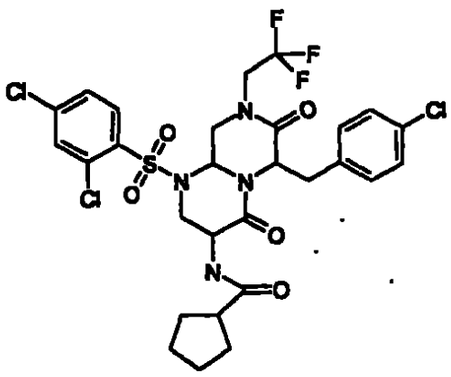
Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7- dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 680.06 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 681.02

Beispiel 295

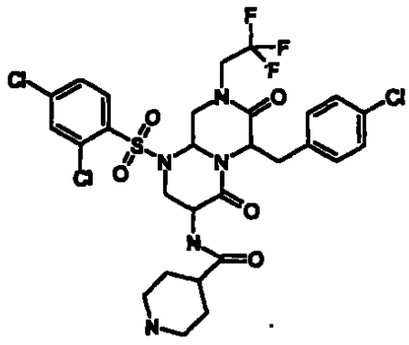
Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7- dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 694.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 695.10

Beispiel 296

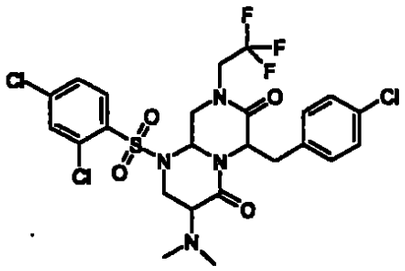
Piperidin-4-carbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-4,7- dioxo-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 37 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 709.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 710.09

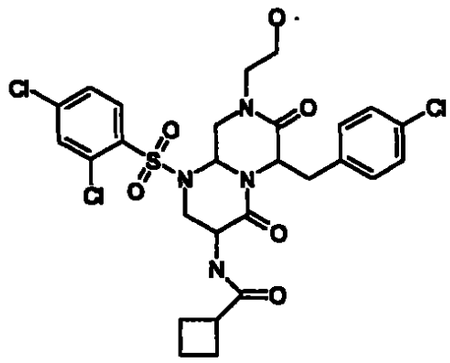
Beispiel 297

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-3-dimethylamino-8-(2,2,2-trifluor- ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 72 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2,2,2-trifluor-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 626.05 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 627.05

Beispiel 298



a) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 3,13 g (3,96 mmol) [1-{2-(4-Chlorphenyl)-1-[(2,2-diethoxyethyl)-(2-fluorethyl)-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlorbenzolsulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäurebenzylester in 20 mL Ameisensäure wurde auf 60°C erwärmt und 6 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, mit EtOAc verdünnt und mit 1N-$NaHCO_3$ und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde isoliert, getrocknet

($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Diese Rohsubstanz wurde einer Flash-Chromatographie an 120 g SiO_2 unterzogen (Elution mit EtOAc/Heptan, Gradient 50 - 100 %). Man erhielt 350 mg der Substanz [6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-(2-fluorethyl)-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Bei einer weiteren Elution der Säule erhielt man 980 mg der dem [6-(4-Chlorbenzyl)-1-(2,4-dichlorbenzolsulfonyl)-8-(2-hydroxyethyl)-4,7-dioxooctahydropyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester-Nebenprodukt entsprechenden Verbindung. Das bei der LC/MS erwartete, monoisotope MG = 694 und der Meßwert (M^+H) = 695 stimmen mit der Struktur überein.

b) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

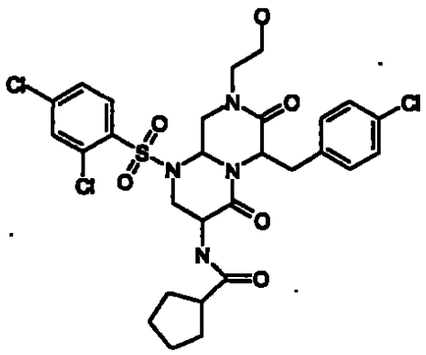
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 29g) (Methode B) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 560.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 561.03

c) Cyclobutancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2- hydroxy-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 30 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 642.09 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 643.11

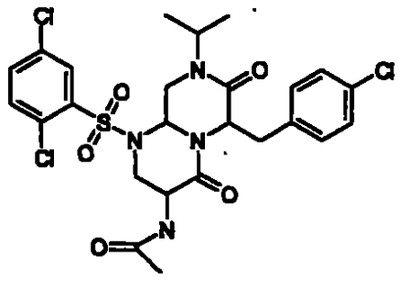
Beispiel 299

Cyclopentancarbonsäure [6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2- hydroxy-ethyl)-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 31 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 656.10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 657.12

Beispiel 300



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,5-dichlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21d) ausgehend von 2,5-Dichlor-benzolsulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 446,01 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H-CO_2)^+$: 403,00.

a) N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,5-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21e) ausgehend von 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,6-dichlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 784,186 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M-CO_2+H)^+$: 741,10

b) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 21f) ausgehend von N-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethyl}-3-(2,5 - dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methansulfonylamino-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 692,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 693,05

d) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

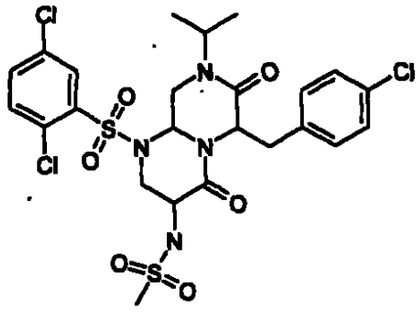
Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21g) ausgehend von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 558,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 559,10

e) N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-acetamid

Die Synthese erfolgt analog Bsp. 21h) ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 600.08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 601.13.

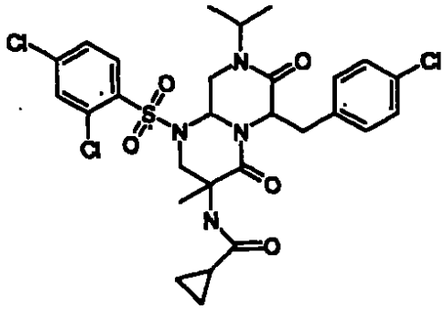
Beispiel 301

N-[6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-methansulfonamid



Die Synthese erfolgt analog Bsp. 26 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 636.04 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 637.02.

Beispiel 302



a) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure- methylester:

250 mg(2.1 mmol) 2-Amino-3-methylhydroxypropansäure werden in 9 mL wasserfreiem MeOH gelöst. Die Reaktionslösung wird im Eisbad gekühlt und es werden langsam 0.153 mL (2.1 mmol) $SOCl_2$ zugetropft. Man läßt die Lösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert und anschließend mit 1 mL EtOAc und 5 mL gesättigter $NaHCO_3$ (wässrig) versetzt, gefolgt von 0.285 mL (1.995 mmol) Benzylchlorformiat. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5 mL EtOAc zugegeben, die organische Phase abgetrennt und 2-mal mit je 1mL 1N HCl (aq) und 2-mal mit je 2 mL einer gesättigten $NaHCO_3$ (aq) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Die Aufreinigung erfolgte mittels Chromatographie (40g SiO_2 , Eluent MeOH/DCM (Gradient

0-10%) . Man erhält das gewünschte Produkt als farbloses Öl (0.130 g) mit MW=267 (berechnet, monoisotop), Meßwert:(M+ Na)$^+$ 290.

b) 2-Benzyloxycarbonylamino-2-methyl-3-oxo-propionsäure methylester:

Zu einer Lösung von 56 mg (0.21 mmol) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester in 1 mL DCM, wird langsam eine Lösung aus 97.7 mg (0.23 mmol) Dess Martin Periodinan Reagenz (Aldrich) in 1 mL DCM zugetropft, anschließend läßt man 30 min bei Raumtemperatur rühren. Danach wird die Lösung mit 5 mL Diethylether und einer Mischung aus 4 mL gesättigter $NaHCO_3$ und 0.36 g $Na_2S_2O_3.5H_2O$ versetzt. Es wird 15 min gerührt bis sich der Feststoff aufgelöst hat, dann wird die Etherphase mit gesättigter $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an 4 g SiO_2 mit EtOAc/Heptan (Gradient 0-50%) gereinigt. Es werden 40 mg des gewünschten Aldehyds erhalten.

c) 3-Allylamino-2-benzyloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester:

Zu einer Lösung von 0.874g (3.3 mmol) 2-Benzyloxycarbonylamino-2-methyl-3-oxo-propionsäuremethylester in 15 mL DCM , werden 1.237 mL (16.5 mmol) Allylamin und 0.9g (7.48 mmol) $MgSO_4$ zugegeben. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und im Vakuum aufkonzentriert. Zu dem Rohprodukt werden 50 mL wasserfreies MeOH , 6mL $NaCNBH_3$ (1.0M in THF) und 1.8 mL Essigsäure gegeben. Diese Mischung wird 2h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert, anschließend wird sie mit EtOAc und Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt chromatographisch (25 g SiO_2, Eluent MeOH/DCM (Gradient 0-10%)). Es werden 1.035 g des gewünschten Produktes als Öl erhalten. MW= 306 (berechnet, monoisotop), Meßwert: (M+ H)$^+$ 307.

d) 3-Amino-2-benzyloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester:

Eine Lösung aus 0.22 g (1.42 mmol) N,N-Dimethylbarbitursäure, 0.02g (0.017 mmol) $Pd(PPh_3)_4$, 1.5 mL DCM and 0.145g (0.47mmol) 3-Allylamino-2-

benzyloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester wird für 2 h auf 35 °C erwärmt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum aufkonzentriert, dann mit 20 mL Diethylether versetzt und 3 mal mit je 20 mL gesättigter Na_2CO_3 gewaschen. Durch tropfenweise Zugabe von 4N HCl wird ein pH-Wert von 2 eingestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 2 mL EtOAc extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 0.105g des gewünschten Produktes erhalten. MW (berechnet, monoisotop)= 266, Meßwert: $(M+H)^+$ 267.

e) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methy l-propionsäuremethylester:

0.103 g (0.341 mmol) 3-Amino-2-benzyloxycarbonylamino-2-methyl-propionsäuremethylester, 0.109g (0.443 mmol) 2,4 Dichlorbenzolsulfonylchlorid and 0.237 mL(1.36 mmol) DIEA werden in 2 mL DCM gelöst. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. 2 mL werden zur Reaktionslösung gegeben, anschließend die organische Phase abgetrennt und über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an 4 g SiO_2, EtOAc/DCM als Eluent (Gradient 0-40%) gereinigt. Es werden 0.081 g des gewünschten Produktes als Öl erhalten. MW= 474 (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(M+H)^+$ 475.

f) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methy l-propionsäure:

0.08 g (0.168 mmol) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl amino) -2-methyl-propionsäuremethylester, 0.093 g (0.674 mmol) Kaliumcarbonat werden in einer Mischung aus 4.5 mL MeOH und 0.5 mL Wasser 90 min gerührt. Anschließend werden 3 mL gesättigte $NaHCO_3$-Lösung zugegeben und 2h bei 60^0C gerührt. Es werden 0.5 mL Wasser, gefolgt von 4N HCl (aq) zugegeben bis ein pH-Wert von 2 erreicht wird. Die Lösung wird 3 mal mit je 10 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 68 mg des gewünschten Produktes erhalten. MW= 460 (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(M+H)^+$ 461.

g) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-1-methyl-ethyl]-carbaminsäurebenzylester:
Zu einer Lösung von 68 mg (0.15mmol) 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-2-methyl-propionsäure in 3 mL DMF werden 52.6 mg (0.15 mmol) 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl propionamide und 41 mg 4-(4,6-Dimethoxy[1,3,5] triazin-2-yl)4-methylmorpholiniumchlorid xH_20 (DMTMM) gegeben. Diese Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, 10 mL Diethylether zugegeben, die organische Phase abgetrennt und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an 4g SiO_2 (Eluent MeOH/DCM, Gradient 0-1%) gereinigt. Es werden 83 mg des gewünschten Produktes erhalten. MW= 798 (berechnet, monoisotop), Meßwert: $(M+H)^+$ 799.

h) [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-methyl-4,7 dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester:
Eine Lösung von 80 mg (0.1 mmol) [1-{2-(4-Chlor-phenyl)-1-[(2,2-diethoxy-ethyl)-isopropyl-carbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-(2,4-dichlor-benzolsulfonylamino)-1-methyl-ethyl]-carbaminsäurebenzylester in 1.5 mL HCOOH (99%) wird 24 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum aufkonzentriert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (4 g SiO_2, Eluent EtOAc/Heptan (Gradient 0-50%)). Es werden 30 mg des gewünschten Produktes als weißer Feststoff erhalten. MW (berechnet, monoisotop)= 706, Meßwert: $(M+H)^+$ =707

i) 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-methyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion:
Eine Lösung von [6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl -3-methyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-carbaminsäurebenzylester in 2 mL Acetonitril wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt und mit 0.05 mL (0.35 mmol) TMSI versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum aufkonzentriert, in 1 mL MeOH gelöst und auf eine SCX 1 g Säule gegeben, Verunreinigungen werden mit 5 mL MeOH heruntergewaschen, gefolgt von 5 mL 2N NH_3 in MeOH zum eluieren des Produktes. Nach Aufkonzentration im Vakuum werden 15

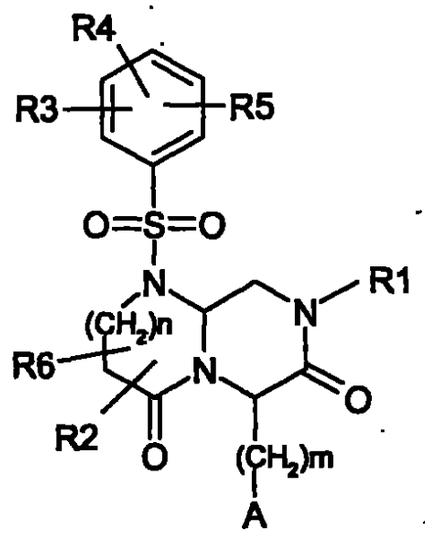
mg des gewünschten Produktes erhalten. MW (berechnet, monoisotop)= 572, Meßwert: (M+ H)$^+$ 573.

Cyclopropancarbonsäure [1-benzolsulfonyl-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-3-methyl-4,7-dioxo-octahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-3-yl]-amid:

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 22 ausgehend von 3-Amino-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-3-methyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 640 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)$^+$: 641

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-$(C_1$-$C_6)$-Alkyl, S-$(C_1$-$C_6)$-Alkyl, N(R15)CO$(C_1$-$C_6)$-Alkyl oder COO-$(C_1$-$C_6)$-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, Heterocyclus;

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH- (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)-NH- (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, COO-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C_1-C_4-Alkyl)-Heterocyclus, wobei die Alkylengruppen mit F substituiert sein könne;

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, Aryl, Heterocyclus, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C_1-C_6-Alkyl)N^+(C_1-C_4-Alkyl)$_3$;

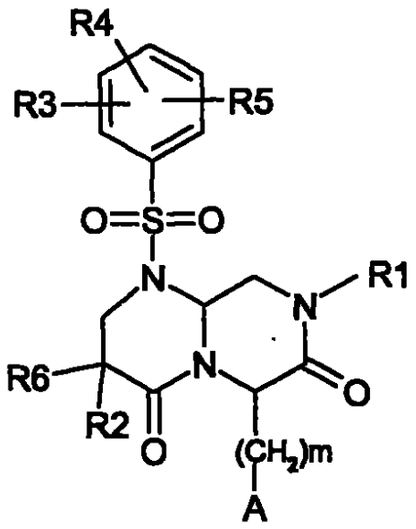
R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Aryl, O-Aryl (C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$;

R6 H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl,

S-Aryl, N((C$_1$-C$_6$)-Alkyl)$_2$, SO$_2$-CH$_3$, COOH, COO-(C$_1$-C$_6$)-Alkyl, CO-N((C$_1$-C$_6$)-Alkyl)$_2$;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin I die Struktur Ia besitzt



Ia

worin bedeuten

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO$_2$, CF$_3$, OCF$_3$, CN, (C$_1$-C$_6$)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C$_1$-C$_6$)-Alkyl, S-(C$_1$-C$_6$)-Alkyl, N(R15)CO(C$_1$-C$_6$)-Alkyl oder COO-(C$_1$-C$_6$)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C$_1$-C$_6$)-Alkyl, Heterocyclus;

m	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
R1	R8, (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH- (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)-NH- (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, COO-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, $(C_1-C_4$-Alkyl)-Heterocyclus;
R8, R9	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, Aryl, Heterocyclus, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, $CONH_2$;
R2	NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C_1-C_6-Alkyl)N^+(C_1-C_4-Alkyl)$_3$;
R3, R4, R5	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Aryl, O-Aryl (C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_0-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$;
R6	H, F, Cl, Br, J, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, O-(C_1-C_4)-Alkoxy-(C_1-C_4)-alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, (C_2-C_6)-Alkenyl, (C_3-C_8)-

Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, (C_3-C_8)-Cycloalkenyl, O-(C_3-C_8)-Cycloalkenyl, (C_2-C_6)-Alkinyl, Aryl, O-Aryl, (C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, O-(C_1-C_8)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, CO-N((C_1-C_6)-Alkyl)$_2$;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C_1-C_6)-Alkyl, S-(C_1-C_6)-Alkyl, N(R15)CO(C_1-C_6)-Alkyl oder COO-(C_1-C_6)-Alkyl;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Heterocyclus;

m 1;

R1 R8, (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (SO_2)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH- (C_1-C_6)-Alkylen-R8, (C=O)-NH- (C_2-C_6)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C_1-C_6)-Alkylen-R8, COO-(C_2-C_6)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C_1-C_4-Alkyl)-Heterocyclus;

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, Aryl, Heterocyclus, (C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl, NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-(C_1-C_6)-Alkyl, $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), $NH-SO_2-CH_3$, $NH-SO_2$-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})N^+(C_1-C_4\text{-Alkyl})_3$;

R3 H

R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl;

R6 H;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, (C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, $O-(C_1-C_6)$-Alkyl, $S-(C_1-C_6)$-Alkyl, $N(R15)CO(C_1-C_6)$-Alkyl oder $COO-(C_1-C_6)$-Alkyl;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6)-Alkyl, Heterocyclus;

m 1;

R1 (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkylen-R8;

R8, R9 unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, CF_3;

R2 NH_2, NO_2, CN, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, ein Stickstoffhaltiger Heterocyclus, wobei der Heterocyclus über ein Stickstoffatom gebunden ist, NHCONR11, N(C_1-C_6-Alkyl)N^+(C_1-C_4-Alkyl)$_3$;

R3 H

R4 F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkyl;

R6 H;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Statine.

9. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α-Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR-β-Agonisten oder Amphetamine enthält.

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Metabolischen Syndroms.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von weiblichen und männlichen Sexualstörungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ional Application No
PCT/EP2004/000770

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P3/04
//(C07D487/04,241:00,239:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/065284 A1 (CARPINO PHILIP ALBERT ET AL) 30 May 2002 (2002-05-30) column 2, line 1 - line 23; claim 1; example 2	1-17
A	WO 01/16135 A (KAHN MICHAEL ; STASIAK MARCIN (US); MOLECUMETICS LTD (US)) 8 March 2001 (2001-03-08) claim 1; table 2	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 May 2004	27/05/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inr nal Application No
PCT/EP2004/000770

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002065284 A1	30-05-2002	US 6251902 B1	26-06-2001
		US 2003216399 A1	20-11-2003
		US 2004006063 A1	08-01-2004
		US 2004009984 A1	15-01-2004
		US 2002042415 A1	11-04-2002
		US 2002002165 A1	03-01-2002
		US 2001041703 A1	15-11-2001
		AU 7445498 A	04-01-1999
		EP 1001970 A1	24-05-2000
		HR 980360 A1	30-04-1999
		WO 9858947 A1	30-12-1998
		JP 3514774 B2	31-03-2004
		JP 2000516639 T	12-12-2000
		JP 2004043476 A	12-02-2004
		JP 2004067685 A	04-03-2004
		JP 2004043477 A	12-02-2004
WO 0116135 A	08-03-2001	US 6294525 B1	25-09-2001
		AU 7343600 A	26-03-2001
		CA 2384126 A1	08-03-2001
		EP 1208103 A2	29-05-2002
		JP 2003508399 T	04-03-2003
		WO 0116135 A2	08-03-2001
		US 2003130168 A1	10-07-2003
		US 2002065416 A1	30-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In eines Aktenzeichen
PCT/EP2004/000770

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P3/04
//(C07D487/04,241:00,239:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2002/065284 A1 (CARPINO PHILIP ALBERT ET AL) 30. Mai 2002 (2002-05-30) Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 23; Anspruch 1; Beispiel 2	1-17
A	WO 01/16135 A (KAHN MICHAEL ; STASIAK MARCIN (US); MOLECUMETICS LTD (US)) 8. März 2001 (2001-03-08) Anspruch 1; Tabelle 2	1-17

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
11. Mai 2004	27/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

	interes Aktenzeichen
	PCT/EP2004/000770

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2002065284	A1	30-05-2002	US	6251902 B1	26-06-2001
			US	2003216399 A1	20-11-2003
			US	2004006063 A1	08-01-2004
			US	2004009984 A1	15-01-2004
			US	2002042415 A1	11-04-2002
			US	2002002165 A1	03-01-2002
			US	2001041703 A1	15-11-2001
			AU	7445498 A	04-01-1999
			EP	1001970 A1	24-05-2000
			HR	980360 A1	30-04-1999
			WO	9858947 A1	30-12-1998
			JP	3514774 B2	31-03-2004
			JP	2000516639 T	12-12-2000
			JP	2004043476 A	12-02-2004
			JP	2004067685 A	04-03-2004
			JP	2004043477 A	12-02-2004
WO 0116135	A	08-03-2001	US	6294525 B1	25-09-2001
			AU	7343600 A	26-03-2001
			CA	2384126 A1	08-03-2001
			EP	1208103 A2	29-05-2002
			JP	2003508399 T	04-03-2003
			WO	0116135 A2	08-03-2001
			US	2003130168 A1	10-07-2003
			US	2002065416 A1	30-05-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
26 Agosto 2004 (26.08.2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/072077 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 3/ 04 // (C07D 487/04, 241/00, 239/00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/000770

(22) Fecha de Presentación Internacional: 29 Enero 2004 (29.01.2004)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad:

103 05 885.0	13 Febrero 2003 (13.02.2003)	DE
103 49 671.8	24 Octubre 2003 (24.10.2003)	DE

(71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH (DE/DE); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)

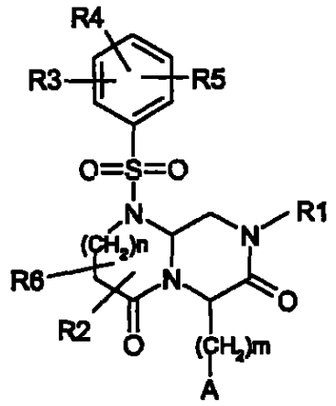
(72) Inventores: FLOHR; Stephanie; St. Galler Ring 142, CH-4054 Basle (CH). STENGELIN, Siegfried; Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE), GOSSEL, Matthias; Im Lorsbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE); KLABUNDE, Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt (DE). STAHL, Petra; Pestalozzistrasse 16, 60385 Frankfurt (DE). SAFAR, Pavel ; 12431 N Forest lake Way, Tucson, AZ 85737 (US). SPOONAMORE, James; 315 W Spring Valley Drive, Tucson, AZ 85737 (US). SMRCINA, Martin; 11854 North Crescendo Drive, Tucson, AZ 85737 (US). KLEIN, Joseph, T.: 20 Lehigh Road, Neshanic, NJ 08853 (US). MERRIMAN, Gregory, H.; 248 Stonehenge Drive, Phillipsburg, NJ 08865 (US). WHITELEY, Brian, K.; 1404 Ruta 22 West, Lebanon, NJ 08833 (US). LANTER, Carolina; 3 Albion Court, Flemington, NJ 08822 (US). BORDEAU, Kenneth, J.; 211 Durham-Nox Road, Kintersville, PA 18930 (US). YANG, Zhaoxia; 600 Ashwood Avenue, Roselle Park, NJ 07204 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): ARIPO patente (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
- con el reporte de búsqueda internacional
Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRAZINO[1,2-a]PIRIMIDINA-4,7-DIONA SUSTITUIDOS EN EL NITRÓGENO, MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS



I

(57) Extracto: La presente invención se relaciona con derivados de hexahidropirazino [1,2-a]pirimidina-4,7-diona sustituidos y a las sales fisiológicamente toleradas y sus derivados fisiológicamente funcionales. La invención también se relaciona con compuestos de fórmula (I) donde los radicales tienen el significado citado, sus sales fisiológicamente compatibles y sus métodos de producción. Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, como anoréxicos.

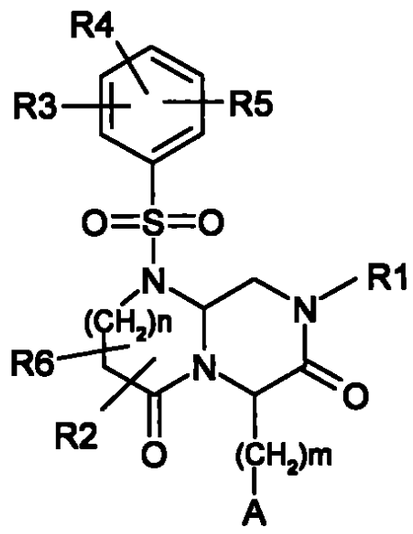
Descripción

Derivados de hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona sustituidos en el nitrógeno, método para su producción y uso como medicamentos.

La invención se refiere a derivados de hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona sustituidos y a sus sales fisiológicamente toleradas.

La invención se basó en el objetivo de proporcionar compuestos que produzcan una reducción de peso en mamíferos y sean adecuados para prevenir y tratar la obesidad.

Así, la invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

en la que los significados son

A anillo mono, bi o espirobicíclico de 3-12 miembros que puede comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S y cuyo anillo de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, alquilo (C_1-C_6), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-C_6), S-alquilo(C_1-C_6), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_6) o COO-alquilo(C_1-C_6);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_6), heterociclo;

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, alquilen(C_1-C_6)-R8, alquenilen(C_2-C_6)-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-alquilen(C_1-C_6)-R8, (SO_2)-alquenilen(C_2-C_6)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C_1-C_6)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C_2-C_6)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C_1-C_6)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C_2-C_6)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C_1-C_6)-R8, COO-alquenilen(C_2-C_6)-R9,

alquinilen-R9, (alquil-C_1-C_4)-heterociclo, donde los grupos alquileno pueden estar sustituidos con F;

R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF3, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_8), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), $CONH_2$;

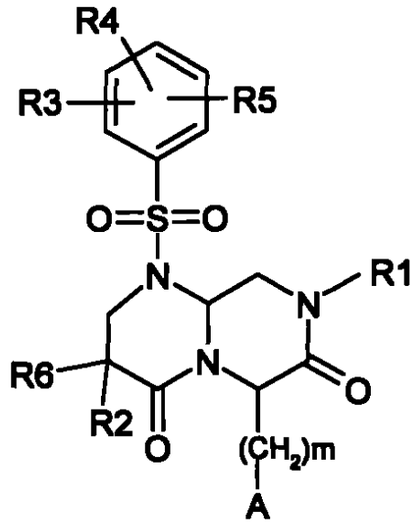
R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, N(alquil-C_1-C_8)N^+(alquilo-C_1-C_4)$_3$;

R3, R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, O-aril-alquilen(C_1-C_8)-arilo, O-alquilen(C_1-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), alquilen(C_0-C_8)-arilo, O-alquilen(C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se prefieren los compuestos de fórmula I de la siguiente estructura Ia



Ia

en la que los significados son

A anillo mono, bi o espirobicíclico de 3-12 miembros que puede comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S y cuyo anillo de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, alquilo (C_1-C_8), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-C_8), S-alquilo(C_1-C_8), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_8) o COO-alquilo(C_1-C_8);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_8), heterociclo;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, alquilen(C_1-C_8)-R8, alquenilen(C_2-C_8)-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (SO_2)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C_2-C_8)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C_1-C_8)-R8, COO-alquenilen(C_2-C_8)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C_1-C_4)-heterociclo;

R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_8), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, N(alquil-C_1-C_8)N^+(alquilo-C_1-C_4)$_3$;

R3, R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, O-aril-alquilen(C_0-C_8)-arilo, O-alquilen(C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, O-arilo, alquilen(C_1-C_8)-arilo, O-alquilen(C_1-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula Ia

en la que los significados son

A arilo, donde el anillo de arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, alquilo (C_1-C_8), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-C_8), S-alquilo(C_1-C_8), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_8) o COO-alquilo(C_1-C_8);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_8), heterociclo;

m 1;

R1 R8, alquilen(C_1-C_8)-R8, alquenilen(C_2-C_8)-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (SO_2)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C_2-C_8)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C_1-C_8)-R8, COO-alquenilen(C_2-C_8)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C_1-C_4)-heterociclo;

R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_8), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, N(alquil-C_1-C_8)N^+(alquilo-C_1-C_4)$_3$;

R3 H

R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8);

R6 H;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

Se prefieren muy particularmente los compuestos de fórmula Ia

en la que los significados son

A arilo, donde el anillo de arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, NO_2, CF_3, O CF_3, CN, alquilo (C_1-C_8), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-C_8), S-alquilo(C_1-C_8), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_8) o COO-alquilo(C_1-C_8);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_8), heterociclo;

m 1;

R1 alquilo (C_1-C_8), alquilen(C_1-C_8)-R8;

R8, R9 independientemente entre sí F, Cl, Br, I, OH, CF_3;

R2 NH_2, NO_2, CN, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, N(alquil-C_1-C_6)N^+(alquilo-C_1-C)$_3$;

R3 H

R4 F, Cl, Br, OH, CF_3, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6);

R5 H, F, Cl, Br, OH, CF_3, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6);

R6 H;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

Si se pueden encontrar radicales o sustituyentes más de una vez en los compuestos de fórmula I, tales como por ejemplo, CON(R11)(R12), pueden tener todos, independientemente entre sí, los significados expuestos y pueden ser iguales o diferentes.

La invención se refiere a compuestos de fórmula I en forma de sus racematos, mezclas enriquecidas en un enantiómero y enantiómeros puros, y a sus diastereoisómeros y mezclas de estos.

Los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo en los sustituyentes A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15 pueden ser de cadena lineal, ramificada u opcionalmente halogenados.

El término "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo.

Heterociclo o radical heterocíclico significa sistemas de anillos que, además del carbono, también comprenden heteroátomos tales como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Esta definición también incluye sistemas de anillo en los que el heterociclo o radical heterocíclico está condensado con un núcleo de benceno.

"Anillos heterocíclicos" o "radicales heterocíclicos" apropiados son acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo,

ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo.

Piridilo significa tanto 2-, 3- como 4-piridilo. Tienilo significa tanto 2- como 3-tienilo. Furilo significa tanto 2- como 3-furilo.

También están incluidos los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- o 4-piridilo.

También están incluidos derivados de estos heterociclos que están fusionados con benceno una o varias veces.

Los anillos heterocíclicos o radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos adecuados tales como, por ejemplo F, Cl, Br, I, CF_3, NO_2, N_3, CN, COOH, COO-alquilo(C_1-C_6), $CONH_2$, CONH-alquilo(C_1-C_6), CON[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo(C_1-C_6), donde uno o más de uno, o todos los hidrógeno(s) en los radicales alquilo se pueden sustituir por flúor;

PO_3H_2, SO_3H, SO_2-NH_2, SO_2NH-alquilo(C_1-C_6), SO_2N[alquilo(C_1-C_6)]$_2$, S-alquilo(C_1-C_6), S-$(CH_2)_n$-fenilo, SO-alquilo(C_1-C_6)-, SO-$(CH_2)_n$-fenilo, SO_2-alquilo(C_1-C_6), SO_2-(CH_2)n-fenilo, donde n puede ser 0-6, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF_3, NO_2, CN, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2;

C(NH)(NH_2), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N(alquilo(C_1-C_6))$_2$, NH-acilo(C_1-C_7), fenilo, O-$(CH_2)_n$-fenilo, donde n puede ser 0-6, y donde el anillo de fenilo puede estar sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2, NH-alquilo(C_1-C_6), N(alquilo(C_1-C_6))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_6), $CONH_2$.

Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácidos fosfórico, metafosfórico, nítrico, sulfámico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como, por ejemplo,

ácido acético, ácidos bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, gulónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. La sal de cloruro se usa de forma particularmente preferida para propósitos médicos. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas son sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y de potasio) y sales de metal alcalino-térreo (tales como sales de magnesio y de calcio).

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable están igualmente dentro del alcance de la invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usada en esta memoria se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo un éster, que cuando se administra a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. Dichos profármacos pueden ser metabolizados in vivo a un compuesto de acuerdo con la invención. Estos profármacos pueden ser ellos mismos activos o no.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden existir en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas cristalinas y amorfas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de acuerdo con la invención están dentro del alcance de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

Todas las referencias al(los) "compuesto(s) de fórmula (I)" en lo sucesivo se refieren al(los) compuesto(s) de fórmula (I) como se ha(n) descrito antes, y sus sales, solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en esta memoria.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (de forma típica de 3 mg a 50 mg) diarios y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar del modo más adecuado como infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las disoluciones

adecuadas para infusión para estos propósitos, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis solas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del principio activo. De esta manera, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones en dosis individuales que se pueden administrar por vía oral tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. En el caso de sales farmacéuticamente aceptables, los datos de peso mencionados se basan en el peso del compuesto libre subyacente de la sal. Para la profilaxis o terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente se usan en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis individual, por ejemplo, en forma de comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Igualmente pueden estar presentes sustancias farmacéuticamente activas adicionales, incluyendo otros compuestos de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado en cada caso individual depende de la naturaleza y gravedad del estado que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula (I) usado en cada caso. También se encuentran dentro del alcance de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácido y fluido gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al fluido gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una

cantidad definida del compuesto de fórmula (I); en forma de polvos o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el principio activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más principios adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen mezclando de manera uniforme y homogénea el principio activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual se moldea el producto en caso necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea adecuado, mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula (I) junto con un agente de sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula (I), que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención, generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, se encuentran preferiblemente en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla

resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicación tópica en la piel, preferiblemente están en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos, pueden estar en forma de un parche que es adecuado para un contacto con la epidermis del paciente a largo plazo. Estos parches contienen, de forma adecuada, el principio activo en una disolución acuosa opcionalmente tamponada, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Como posibilidad especial, el principio activo se puede liberar como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986) por electrotransporte o iontoforesis.

Los compuestos de fórmula I se distinguen por los efectos beneficiosos en el metabolismo de lípidos, y son particularmente adecuados para la reducción de peso y para mantener un peso reducido después de que se haya producido la reducción de peso en mamíferos, y como agente anoréxicos. Los compuestos se distinguen por su baja toxicidad y sus pocos efectos secundarios.

Los compuestos se pueden usar solos o combinados con otros principios activos reductores de peso o anoréxicos. Además, los principios activos anoréxicos de este tipo se mencionan, por ejemplo, en la "Rote Liste", capítulo 01, en los agentes reductores de peso/supresores de apetito, y también pueden incluir principios activos que aumentan la recuperación de energía del organismo y así conducen a la reducción de peso, o bien los que influyen en el metabolismo general del organismo de forma que un aumento de la ingestión de calorías no conduce a un aumento de los depósitos de grasa y una ingestión normal de calorías conduce a una reducción de los depósitos de grasa del organismo. Los compuestos son adecuados para la profilaxis, y en particular, para el tratamiento del peso excesivo u obesidad. Los compuestos además son adecuados para la profilaxis, y en particular, para el tratamiento de la diabetes de tipo II, de la arteriosclerosis y para normalizar el metabolismo de lípidos y para el tratamiento de la hipertensión. Los compuestos actúan como agonistas del receptor de melanocortina y también son adecuados para el tratamiento de trastornos del bienestar

y otras indicaciones psiquiátricas tales como, por ejemplo, depresiones, estados de ansiedad, neurosis de ansiedad, esquizofrenia y para el tratamiento de trastornos asociados con el ritmo circadiano y para el tratamiento de toxicomanías.

Adicionalmente son adecuados para el tratamiento del cáncer, artritis, trastornos del sueño, apnea del sueño, y trastornos sexuales femeninos y masculinos, inflamaciones, acné, pigmentación de la piel, síndrome metabólico, trastornos del metabolismo de esteroides, enfermedades cutáneas, psoriasis, micosis, enfermedades neurodegenerativas y enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de fórmula I se pueden administrar combinados con una o más sustancias farmacológicamente activas distintas que se seleccionan, por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiobesidad, principios activos que bajan la tensión sanguínea, agentes reductores de lípidos, y principios activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones producidas por la diabetes o asociadas con la diabetes.

Los antidiabéticos adecuados incluyen insulinas, amilina, derivados de GLP-1 y GLP-2, tales como por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, y principios activos hipoglucémicos activos por vía oral.

Los principios activos hipoglucémicos activos por vía oral preferiblemente comprenden sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas del receptor de glucagón, agonistas de GLP 1, agentes de apertura de los canales de potasio tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, activadores de la quinasa del receptor de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, por ejemplo, inhibidores de glucógeno-fosforilasa, moduladores de la absorción de glucosa y excreción de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de lípidos, tales como principios activos antihiperlipidémicos y principios activos antilipidémicos, por ejemplo, inhibidores de la HMGCoA reductasa, inhibidores del transporte de colesterol/absorción de colesterol, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares o inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), compuestos que reducen la ingestión de alimento, agonistas de PPAR y RXR y principios activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, los presentes compuestos se administran combinados con insulina.

En una realización adicional, los compuestos presentes se administran combinados con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibornurida o gliclazida.

En otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

Todavía en otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida.

Todavía en una realización adicional, los presentes compuestos se administran combinados con una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular la 5-[[4-[(3,4-dihidro-3 metil-4-oxo-2 quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4 tiazolidindiona.

En una realización adicional, los presentes compuestos se administran combinados con un inhibidor de α-glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con un principio activo que actúa en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, gliclazida o repaglinida.

Todavía en otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con un principio activo antihiperlipidémico o un principio activo antilipidémico tal como, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, probucol, ezetimiba o dextrotiroxina.

En una realización adicional, los presentes compuestos se administran combinados con uno o más de los compuestos mencionados, por ejemplo, combinados con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, rapaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

Los compuestos de la invención se pueden administrar adicionalmente combinados con uno o más agentes antiobesidad o principios activos reguladores del apetito.

Los principios activos de estos tipos se pueden seleccionar del grupo que consiste en agonistas de CART, antagonistas de NPY, antagonistas de MCH, antagonistas de orexina, antagonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF,

antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β3, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, moduladores de 5HT, inhibidores de MAO, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de proteínas desacopladoras 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de dopamina (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, antagonistas del receptor 1 de canabinoides, moduladores de la proteína estimuladora de acilación (ASP), moduladores de PPAR, moduladores de RXR, agonistas de hCNTF o agonistas de TR-β.

En una realización de la invención, el agente antiobesidad es leptina o leptina modificada.

En otra realización, el agente antiobesidad es dexamfetamina o amfetamina.

En otra realización, el agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

Todavía en otra realización, el agente antiobesidad es sibutramina o los metabolitos mono y bisdesmetilados de la sibutramina.

En una realización adicional, el agente antiobesidad es orlistat.

En otra realización, el agente antiobesidad es mazindol, dietilpropion o fentermina.

Los presentes compuestos se pueden administrar adicionalmente combinados con uno o más principios activos antihipertensivos. Son ejemplos de principios activos antihipertensivos bloqueadores beta tales como alprenolol, atenol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como, por ejemplo, benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo y ramprilo, bloqueadores del canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo, y bloqueadores alfa tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina. Además, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Gennaro, editor, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Se entenderá que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas distintas, se deben considerar cubiertas por el alcance de la protección de la presente invención.

La eficacia de los compuestos se ensayó como sigue:

Modelo de ensayo biológico:

El efecto anoréxico se ensayó en ratones NMRI hembra. Después de retirar el alimento durante 24 horas, se administró el producto de ensayo por alimentación con sonda. Los animales se alojaron individualmente con acceso libre a agua para beber y se les ofreció leche condensada 30 minutos después de administrar el producto. Se determinó el consumo de leche condensada cada media hora durante 7 horas, y se observó el bienestar general de los animales. Se comparó el consumo de leche medido de los animales testigo tratados con vehículo.

Tabla 1: Efecto anoréxico medido como reducción del consumo de leche acumulativo de animales tratados comprados con animales testigo.

Ejemplo	Dosis oral [mg/kg]	Número de animales/ consumo de leche acumulativo de animales tratados N/[ml]	Número de animales/ consumo de leche acumulativo de animales testigo N/[ml]	Reducción del consumo de leche acumulativo como % del testigo
5	50	5 / 2,4	5 / 3,40	31
9	50	5 / 2,06	5 / 3,86	47

Es evidente a partir de la tabla, que los compuestos de fórmula I muestran un buen efecto anoréxico, y por lo tanto son muy adecuados como agentes antiobesidad.

Los ejemplos y métodos de preparación detallados a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin restringirla.

Procedimientos generales

Los materiales de partida usados en la síntesis se adquirieron en proveedores de productos químicos tales como Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster y otras compañías.

Durante la síntesis, los grupos funcionales de los derivados de aminoácidos usados se protegieron mediante grupos protectores para prevenir las reacciones secundarias durante las etapas de acoplamiento. Se describen ejemplos de grupos protectores adecuados y su uso en The Peptides, véase antes, 1981 y en vol. 9, Udenfriend and Meienhofer (editors) 1987 (incluidos en la presente memoria por referencia).

Los compuestos de la invención se prepararon usando métodos generales de síntesis en fase sólida. Dichos métodos son descritos por ejemplo, por Steward y Young en Solid Phase Peptide Synthesis (Freeman & Co., San Francisco 1969)

(incluido en la presente memoria por referencia).

Salvo que se indique lo contrario, los compuestos se sintetizaron usando resina TentaGel HL12019 (Rapp Polymere, Tübingen). Este polímero disponible en el comercio contiene un conector bromoacetal. Este tipo de acoplamiento se puede incorporar en todos los tipos de hidroxi-TentaGel por el procedimiento descrito por Vojkovsky, T. et al., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3162-3163, y Patek, M., Contribution to Combinatorial Chemistry 2000, London, 11. – 14. 7. 2000 (incluido en la presente memoria por referencia).

En la primera etapa de la síntesis (véase el esquema 1 para el esquema sintético general), se usó amina en DMSO para sustituir el bromo del conector bromoacetal, a una temperatura alta. Se acopló el aminoácido protegido con Fmoc a la amina secundaria formada de este modo en el polímero. El acoplamiento se llevó a cabo usando DIC/HOAt o HATU/DIEA, normalmente en DMF. El acoplamiento se llevó a cabo a temperatura ambiente (T.a.) durante 16 horas, o a 55°C durante 4-5 horas. La protección del grupo Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos). La sustitución se puede determinar midiendo la cantidad de Fmoc liberado a partir de la absorbancia de la solución a 302 nm después de eliminar la protección, el volumen del líquido de lavado y el peso de polímero usado en la síntesis de acuerdo con la descripción de Krchnak, V. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 53 (1988) 2542 (incluida en la presente memoria por referencia).

Después, el grupo amino libre en la estructura unida a la fase sólida se acopló con Fmoc-beta-alanina (o Fmoc-alfa-aminoácido o beta-aminoácido sustituido). El acoplamiento se llevó a cabo con N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) en presencia de HOBt, normalmente en DMF. Se controló que el acoplamiento se completara mediante el ensayo con ninhidrina.

La protección del grupo Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% durante 5 + 15 minutos. Se midió la cantidad de Fmoc liberado a partir de la absorbancia de la solución a 302 nm después de eliminar la protección, el volumen del líquido de lavado y el peso de polímero usado en la síntesis.

Después, los grupos amino libres en la estructura unida a la fase sólida se sulfonilaron con hasta 2 equivalentes de un cloruro de sulfonilo adecuado/DIEA en DCM o acetonitrilo.

Se controló que la sulfonilación se completara mediante el ensayo con ninhidrina.

Después de completar el montaje del precursor del compuesto lineal en el

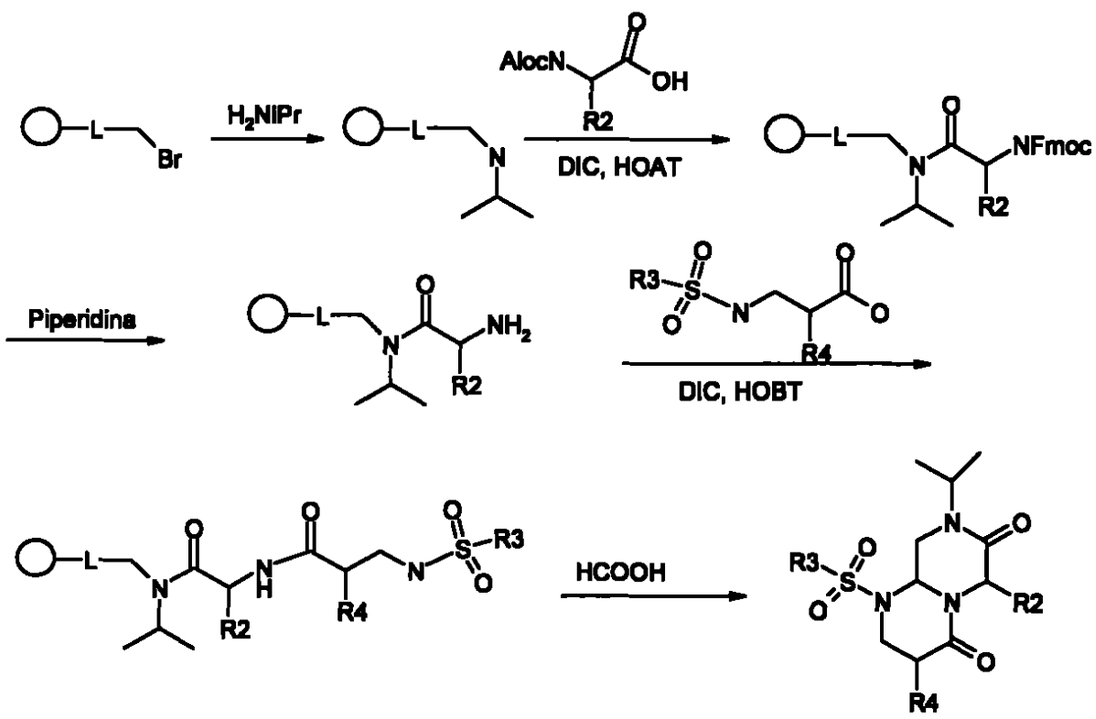
polímero, se lavó la fase sólida sucesivamente con DMF y DCM o THF y se secó a vacío.

El compuesto deseado se sometió a escisión con ciclación con ácido fórmico a temperatura ambiente durante 18-24 horas, a 50ºC durante 6 horas, o mediante una combinación de las dos condiciones. Se filtró el polímero y se lavó con DCM o ácido fórmico. El líquido de lavado se introdujo en la solución de ácido fórmico. La solución se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetonitrilo y se liofilizó.

El compuesto seco se purificó por HPLC con un gradiente adecuado de TFA en agua al 0,1% y acetonitrilo (ACN). Después de recoger el pico que contenía el producto sintético deseado, la solución del compuesto se liofilizó. Para confirmar que se había sintetizado el compuesto correcto, el compuesto se sometió a una determinación cualitativa con el espectro de masas por electropulverización (CL/EM) y/o un análisis por RMN.

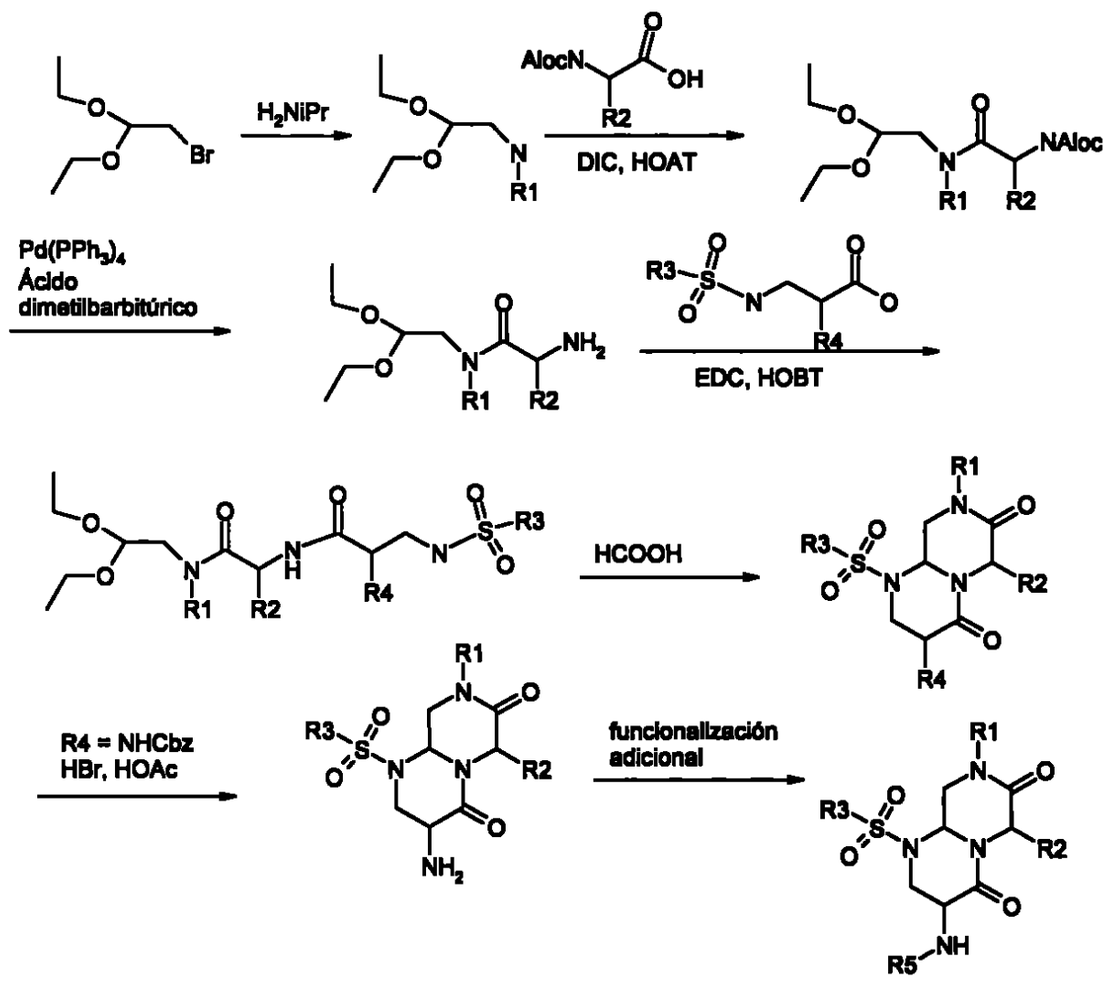
Para el análisis por HPLC, se analizó una muestra del compuesto usando el sistema de HPLC Beckman (que consistía en el sistema de alimentación de disolvente 126, el módulo de detector programable 166 y el autoinyector 507e, y controlado por el equipo de datos con el software Gold Nouveau) usando una columna YMC ODS-AM 4,6 x 250 mm (S-5 (5 µm), YMC, Inc. Wilmington, NC, EE.UU.) a 230 nm. Con este ajuste, se usó un caudal de 1 ml/min y un gradiente de agua/tampón con TFA al 0,1% y ACN (calidad para HPL) como eluyente.

Esquema 1:



Los compuestos también se pueden preparar en solución de forma análoga a la síntesis descrita en la resina (Esquema 2). En lugar de la resina funcionalizada, en la primera etapa se hace reaccionar el 2-bromo-1,1-dietoxietano con una amina primaria.

Esquema 2:



El producto resultante se hace reaccionar con el aminoácido de forma análoga a la síntesis en fase sólida. En lugar de Fmoc, se puede usar como grupo protector de amino para el aminoácido, el grupo protector aliloxicarbonilo (Aloc) que se introduce (Aloc-Cl, trietilamina) y elimina ($Pd(PPh_3)_4$, ácido dimetilbarbitúrico) por métodos conocidos en la bibliografía.

El ácido amino-carboxílico con el radical R4 se hace reaccionar con el cloruro de sulfonilo en presencia de trietilamina. El ácido carboxílico libre se acopla por el método de la carbodiimida (EDC, HOBt) o usando sales de uronio (HATU, HOAt), a la amina libre que se ha obtenido por eliminación del grupo Aloc.

La ciclación transcurre en condiciones ácidas, y el grupo benciloxicarbonilo (Cbz) se elimina con HBr en ácido acético glacial. La posterior funcionalización transcurre de forma análoga a la descripción anterior.

El producto se purificó disolviendo una muestra de la sustancia bruta liofilizada

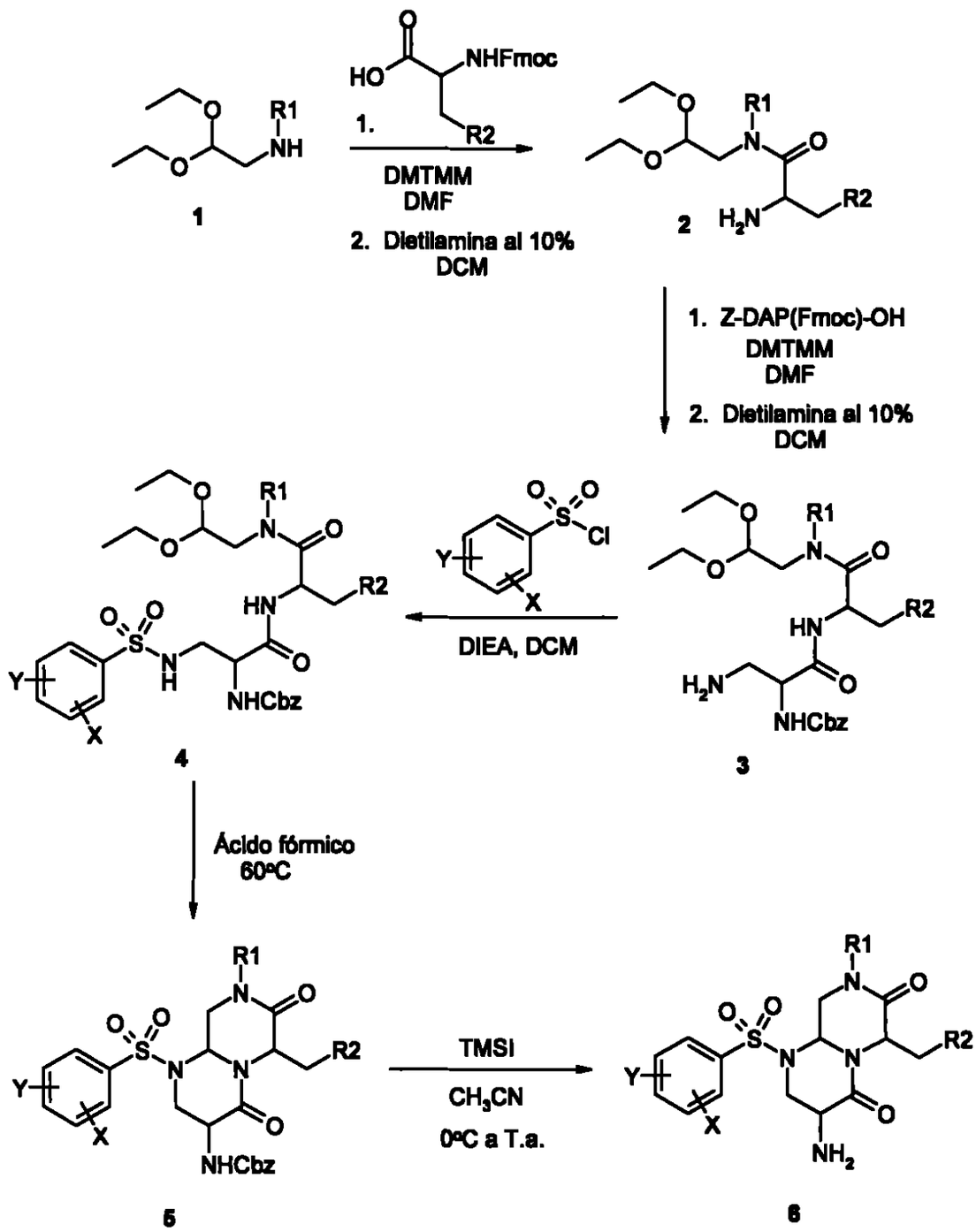
en una mezcla de TFA acuoso al 0,1% de concentración con acetonitrilo al 10-50% o en ácido acético. La solución del compuesto normalmente se filtró por una jeringa conectada a un filtro ACRODISC 13 CR de PTFE de 0,45 µm (Gelman Sciences; Ann Arbor, MI, EE.UU.). Se inyectó un volumen adecuado de la solución del compuesto filtrada en una columna C 18 semipreparativa (YMC ODS-AM, S-5 (5 µm), 20 x 150 mm, YMC, Inc., Wilmington, NC, EE.UU.). Se mantuvo el caudal del gradiente de agua/ tampón con TFA al 0,1% y ACN (calidad para HPL) como eluyente mediante un HPLC Beckman SYSTEM GOLD (System Gold, módulo de disolvente programable 126 y módulo detector programable 166, controlado por el software SYSTEM GOLD). La elución del compuesto se controló por detección UV a 230 ó 280 nm. Después de identificar el pico del compuesto que se iba a sintetizar por CL/EM, se recogió el compuesto, se liofilizó y se sometió a ensayo biológico.

Después de purificar, los compuestos con grupos básicos se obtuvieron en forma de trifluoroacetatos. Los hidrocloruros de estos compuestos se pueden preparar fácilmente tratando el trifluoroacetato del compuesto con un exceso de HCl/dioxano. Después de evaporar los disolventes, el hidrocloruro del compuesto se precipitó con éter dietílico y se aisló por filtración.

Se llevó a cabo la CL/EM con PE Sciex API 150EX y el software Sciex MassChrom equipado con un manipulador de líquidos Gilson 215, dos módulos de líquidos Shimadzu LC-10AD, un detector Shimadzu SPD-10A, una columna Keystone Betasil C-18 (2 x 30 mm, 3 µm, caudal del gradiente de acetonitrilo/agua/TFA al 0,1% 0,7 ml/min) en modo ES+.

Para el análisis de RMN, las muestras se midieron en DMSO-d_6 (Aldrich) con un aparato Bruker Avance DPX 300.

Esquema 3:



La síntesis mostrada en el Esquema 3 se llevó a cabo de forma análoga a las otras síntesis en solución. En este caso, los acoplamientos de amida se llevaron a cabo en cada caso con DMTMM como reactivo de acoplamiento. Además, se usó Fmoc como grupo protector en la química en fase sólida, y se eliminó otra vez con

dietilamina. La sulfonamida no se introdujo junto con el segundo acoplamiento de amida, sino que se formó después de esta última usando dietilamina como base. El grupo Cbz se eliminó con TMSI en acetonitrilo. Todas las funcionalizaciones adicionales se llevaron a cabo de forma análoga a la descripción anterior.

Los reactivos y las unidades estructurales usados en la síntesis proceden de diferentes suministradores tales como Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster, Rapp Polymere etc.

Salvo que se indique lo contrario, se usaron los siguientes métodos para el análisis químico:

Análisis por cromatografía líquida/espectrometría de masas (CL/EM): CL Agilent 1100 con detector de espectrómetro de masas. Se usaron los siguientes: Waters (YMC) Combiscreen Pro C18 4,6 x 33,5 µ, 120 A, 3 minutos con acetonitrilo al 10% (ácido trifluoroacético al 0,1%) y agua al 90% (ácido trifluoroacético al 0,1%) a acetonitrilo al 0% (ácido trifluoroacético al 0,1%) y agua al 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%). Tiempo de flujo 1 minuto y posteriormente 1 minuto para equilibrar a las condiciones iniciales.

Espectrometría de masas por electropulverización, modo positivo (salvo que se indique lo contrario).

CL preparativa: los cromatogramas de líquidos semipreparativos se registraron con un manipulador de líquidos Gilson 215, un aparato que es adecuado para análisis y procedimientos semipreparativos. Fase móvil: agua (TFA al 0,1%) y acetonitrilo (TFA al 0,1%). Las muestras inicialmente se investigaron por métodos analíticos. Después se usó un procedimiento semipreparativo adecuado, acetonitrilo de 5% a 100% , 12 minutos (salvo que se indique lo contrario). Se usan columnas Waters (YMC) Combiscreen para el análisis, 4,6 x 50 per C18, 5 µ, 120 A. Columnas semipreparativas Waters Combiscreen 20 x 50,5 µ, 120 A.

Los cromatogramas de capa fina (TLC) se registraron en placas de gel de sílice 60F-254 reforzada con vidrio de 0,25 mm de espesor.

Cromatografía ultrarrápida: este procedimiento se llevó a cabo por el método descrito por Still, W. C., Kahn, M. y Mitra, A. en *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923, o se adaptó a los sistemas disponibles en el comercio tales como Biotage Horizon, Isco Opix o Companion. En esos casos se usaron los sistemas de disolventes indicados en los ejemplos experimentales.

Síntesis en microondas: salvo que se indique lo contrario, las reacciones con microondas se llevaron a cabo en un sintetizador u optimizador Personal Chemistry

Creator.

Todas las masas calculadas indicadas son monisotópicas.

Abreviaturas

Salvo que se indique lo contrario, las abreviaturas en los siguientes ejemplos tienen los siguientes significados:

ACN = Acetonitrilo

Aloc = Aliloxicarbonilo

DIC = Diisopropilcarbodiimida

EDC = 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

FMOC = 9-Fluorenilmetiloxicarbonilo

DCE = 1,2-Dicloroetano

DEA = Dietilamina

DIEA = Diisopropiletilamina

$NaBH_3CN$ = Cianoborohidruro sódico

DMAP = N,N-Dimetilaminopiridina

DMF = N,N-Dimetilformamida

THF = Tetrahidrofurano

DIC = Diisopropilcarbodiimida

DMSO = Dimetilsulfóxido

DCM = Diclorometano (también denominado cloruro de metileno)

DMTMM = Cloruro de 4-(4,6-Dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il]-4-metil)morfolino

HOBt = 1-Hidroxibenzotriazol

HOAt = 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol

HATU = Hexafluorofosfato de dimetilamino([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilendimetilamonio

EtOAc = Acetato de etilo

HOAc = Ácido acético

Et_3N = Trietilamina

HCl = Ácido clorhídrico

HBr = Ácido bromhídrico

HPLC = Cromatografía líquida de alta eficacia

TEA = Trietilamina

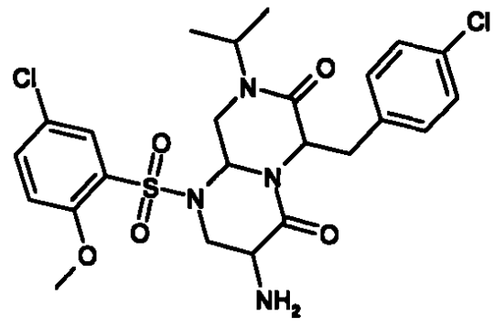
TMSI = Yoduro de trimetilsililo

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención con más detalle sin restringirla a los productos y realización descritos en los ejemplos.

Ejemplo 1

3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



Se lavaron 0,35 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de isopropilamina 2 M en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60ºC durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

Se acopló la Fmoc-(S)-4-clorofenilalanina (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero usando HOAt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2 – 0,3 M. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

Después se acopló Z-Dap(Fmoc) (3 equivalentes) usando HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con DCM, y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo y 3 equivalentes de DIEA en DCM (concentración final: 0,1 – 0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con DCM y se secó a vacío.

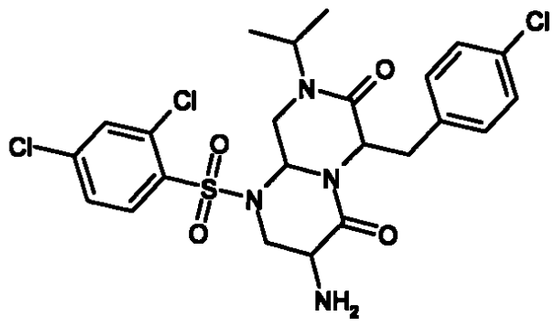
Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50 - 55°C durante 6 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. El residuo se trató con 5 ml de HBr/HOAc al 37% a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío. El hidrobromuro del producto se hizo precipitar por adición de éter dietílico y se filtró. El compuesto del título puro se separó después

de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 554,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 555,3.

Ejemplo 2

3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



Se lavaron 0,7 g de TentaGel HL12019 (conector bromo acetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de isopropilamina 2 M en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

Se acopló la Fmoc-4-clorofenilalanina (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero usando HOAt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2 – 0,3 M. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

Después se acopló Cbz-Dap(Fmoc) (3 equivalentes) usando HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con DCM y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo y 3 equivalentes de DIEA en DCM (concentración final: 0,1 – 0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con DCM y se secó a vacío.

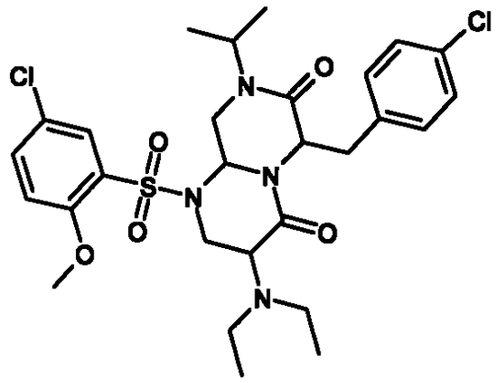
Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 15 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50 - 55°C durante 6 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron

a vacío. El residuo se trató con 10 ml de HBr/HOAc al 37% a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío. El hidrobromuro del producto se hizo precipitar por adición de éter dietílico y se filtró. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 558,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 559,3.

Ejemplo 3

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3-dietilamino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

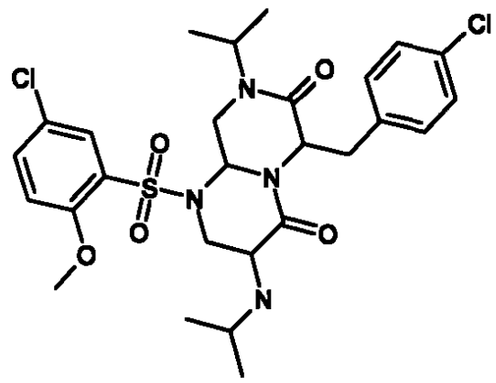


Se disolvieron 50 mg de hidrocloruro de la 6-(4-clorobencil)-1-(2-metoxi-5-clorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 1) en 3 ml de metanol, y se añadieron 100 µl de ácido acético. Se añadieron a esta solución 100 µl de acetaldehído y 1 ml de solución de cianoborohidruro sódico en THF 1 M . Después de 2 horas, la mezcla de reacción se evaporó, se suspendió en Et_3N al 5% en acetato de etilo y se filtró a través de una pequeña columna de gel de sílice. El eluyente se evaporó, y la sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 610,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,4.

Ejemplo 4

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-3-isopropil-aminohexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

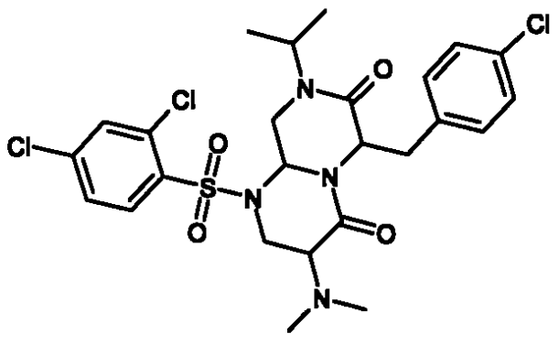


Se disolvieron 50 mg de 6-(4-clorobencil)-1-(2-metoxi-5-clorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 1) en 5 ml de metanol, y se añadieron 200 µl de ácido acético. Se añadieron a esta solución 400 µl de acetona y 1 ml de solución de cianoborohidruro sódico en THF 1 M. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se evaporó, se suspendió en Et_3N al 5%en acetato de etilo y se filtró a través de una pequeña columna de gel de sílice. El eluyente se evaporó, y la sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 596,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 597,3.

Ejemplo 6

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



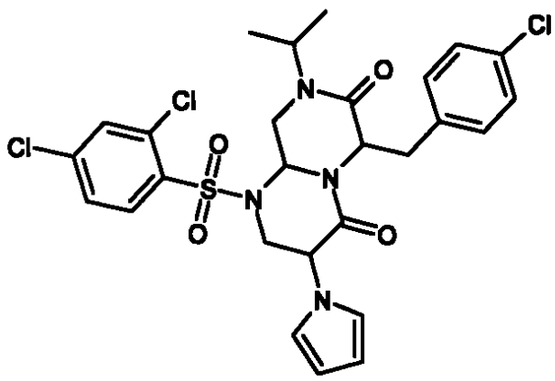
Se disolvieron 200 mg de hidrobromuro de 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2) en 15 ml de metanol, y se añadieron 600 µl de ácido acético. Se añadieron a esta solución 0,5 ml de formaldehído acuoso al 37% de concentración y 3 ml de solución de cianoborohidruro sódico en THF 1 M. Después de 2 horas, la mezcla de

reacción se evaporó, se suspendió en Et_3N al 5% en acetato de etilo y se filtró a través de una pequeña columna de gel de sílice. El eluyente se evaporó, y la sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 586,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 587,3.

Ejemplo 6

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrol-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

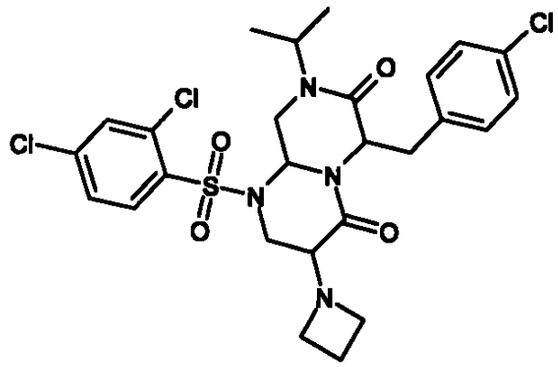


Se suspendieron 64 mg de hidrobromuro de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2) en 1 ml de agua, y se añadió 1 ml de DCE. Esta mezcla se mezcló con 2 equivalentes de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y se agitó a 80°C durante 1 hora. La fase de DCE se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCE. Los extractos combinados se evaporaron, y la sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 608,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 609,4.

Ejemplo 7

3-Azetidin-1-il-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

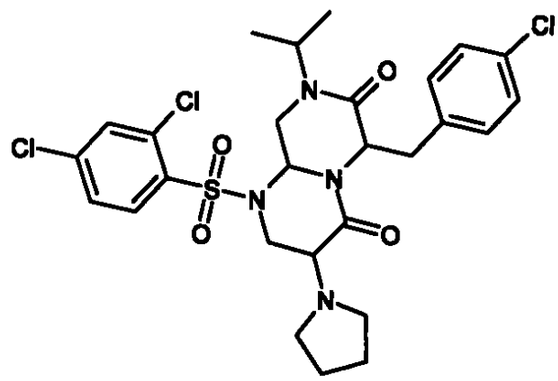


Se suspendieron 32 mg de hidrobromuro de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2) en 1 ml de agua, y se añadieron 2 ml de 1-butanol. Se añadieron a esta mezcla 1 mmol de carbonato de potasio y 200 µl de 1,3-dibromopropano. La mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 16 horas y se evaporó. El residuo se suspendió en Et_3N/acetato de etilo al 5%, se filtró y se evaporó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 598,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 599,3.

Ejemplo 8

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



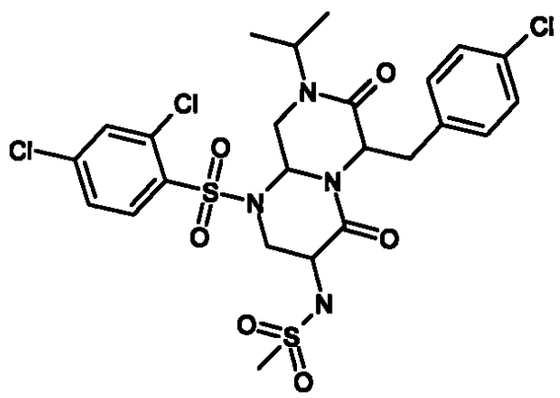
Se suspendieron 32 mg de hidrobromuro de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2) en 1 ml de agua, y se añadieron 2 ml de 1-butanol. Se añadieron a esta mezcla 1 mmol de carbonato de potasio y 200 µl de 1,4-dibromobutano. La mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 16 horas y se evaporó. El residuo se suspendió en

Et_3N/acetato de etilo al 5%, se filtró y se evaporó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 612,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 613,4.

Ejemplo 9

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

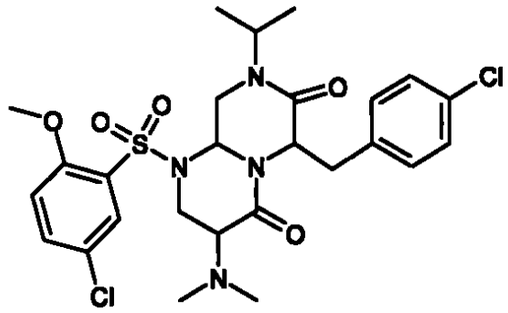


Se disolvieron 64 mg de hidrobromuro de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2) en 3 ml de DCM. Se añadieron a la solución 0,5 mmol de trietilamina y 1,5 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo. Después de 2 horas, se añadieron 0,5 ml de dimetilamina en THF, y se evaporó el disolvente a vacío. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales". PM = 636,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 637,4.

Ejemplo 10

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



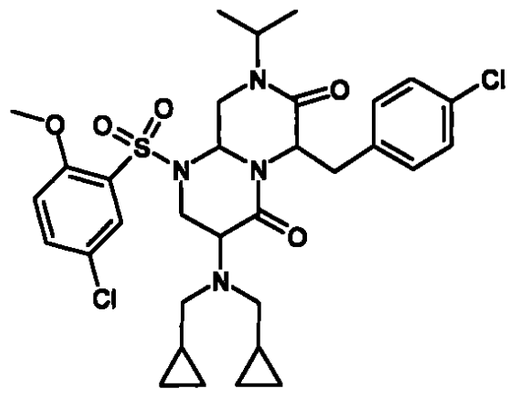
El compuesto en el Ejemplo 10 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 partiendo de la 6-(4-clorobencil)-1-(2-metoxi-5-clorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 1).

PM = 582,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 583,3.

Ejemplo 11

3-(Biciclopropilmetilamino)-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibenceno-sulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



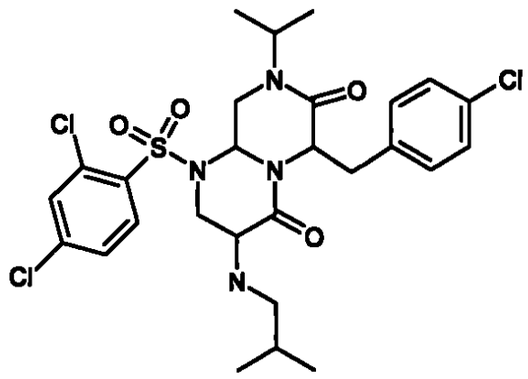
El compuesto en el Ejemplo 11 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando 10 equivalentes de ciclopropanocarboxaldehído.

PM = 662,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 663,4.

Ejemplo 12

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-isobutilamino-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



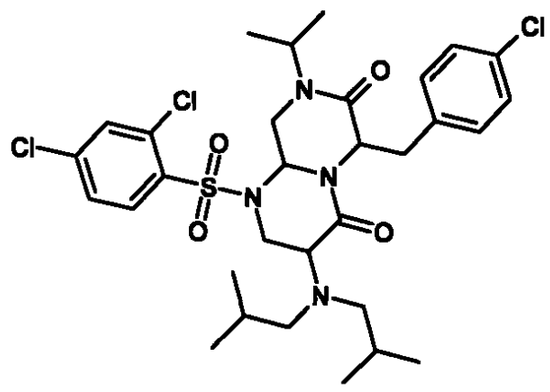
El compuesto en el Ejemplo 12 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 usando 4 equivalentes de isobutiraldehído.

PM = 614,13 (calculado, *monoisotópico*); valor medido de $(M+H)^+$: 615,4.

Ejemplo 13

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-diisobutilamino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



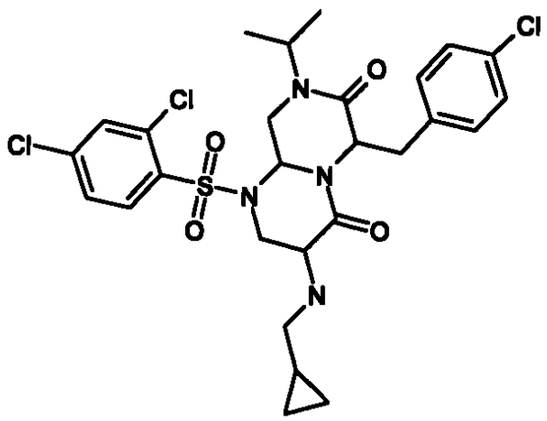
El compuesto en el Ejemplo 13 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 usando 20 equivalentes de isobutiraldehído.

PM = 670,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 671,3.

Ejemplo 14

6-(4-Clorobencil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



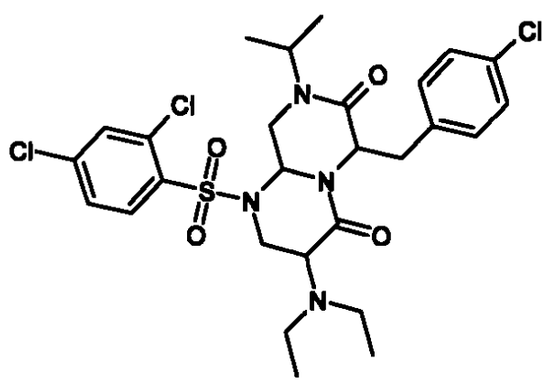
El compuesto en el Ejemplo 14 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 usando 5 equivalentes de ciclopropanocarboxaldehído.

PM = 612,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 613,4.

Ejemplo 15

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dietilamino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



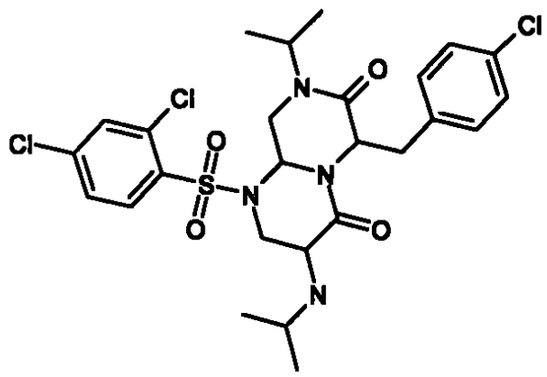
El compuesto en el Ejemplo 15 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 partiendo de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2).

PM = 614,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 615,3.

Ejemplo 16

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-isopropilamino-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



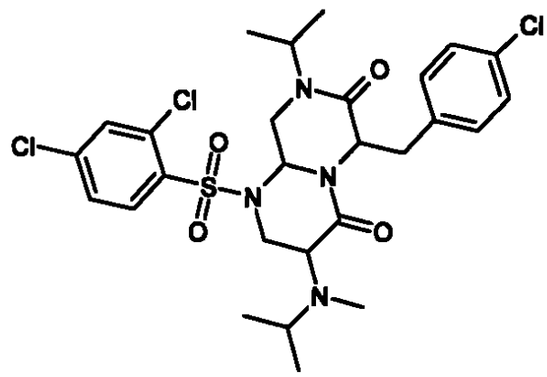
El compuesto en el Ejemplo 16 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 partiendo de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2).

PM = 600,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 601,3.

Ejemplo 17

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-(isopropilmetil-amino)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



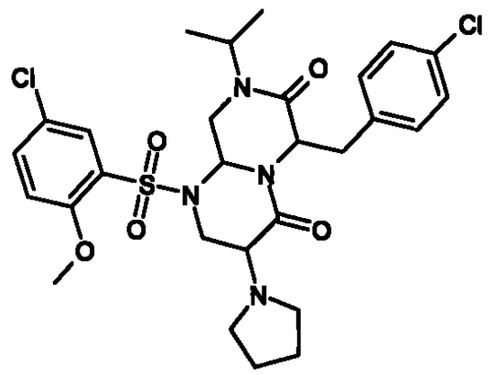
El compuesto en el Ejemplo 17 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 partiendo de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-isopropilaminohexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 16).

PM = 614,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 615,4.

Ejemplo 18

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



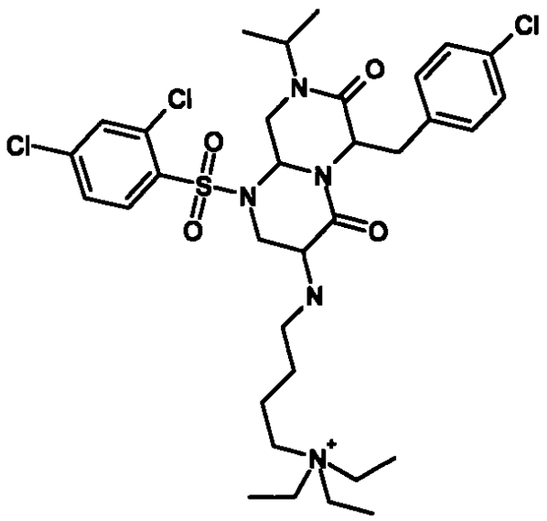
El compuesto en el Ejemplo 18 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 partiendo de la 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 1).

PM = 608,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 609,4.

Ejemplo 19

{4-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-ilamino]butil}trietilamonio

Estructura:



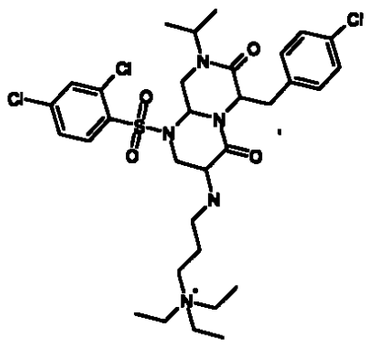
Se trataron 32 mg de hidrobromuro de 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2) en 1 ml de dicloroetano con 200 µl de trietilamina y 100 µl de 1,4-dibromobutano. La mezcla de reacción se mantuvo a 60°C durante 60 horas. El precipitado se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. Se separó el trifluoroacetato del compuesto del título puro después de purificar el residuo del filtro por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales".

PM = 714,24 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M): 714,4.

Ejemplo 20

{3-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-ilamino]propil}trietilamonio

Estructura:



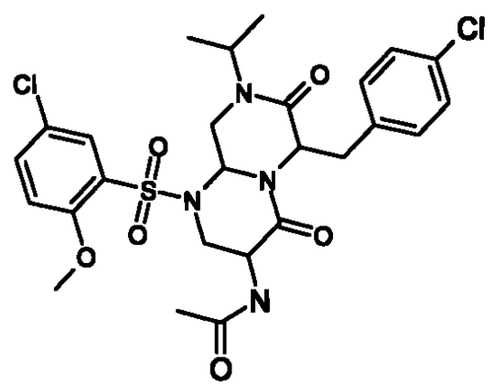
Se trataron 32 mg de hidrobromuro de la 6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-amino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (Ejemplo 2) en 1 ml de dicloroetano con 200 µl de trietilamina y 100 µl de 1,3-dibromopropano. La mezcla de reacción se mantuvo a 60ºC durante 60 horas. El precipitado se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío. Se separó el trifluoroacetato del compuesto del título puro después de purificar el residuo del filtro por HPLC. Para esto se usó el sistema y el procedimiento descrito en "Procedimientos generales".

PM = 700,23 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M): 700,4.

Ejemplo 21

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

Estructura:



a) Ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)propiónico

El producto se obtiene por métodos (Et_3N, metanol) conocidos en la bibliografía,

partiendo de 10 g de 4-clorofenilalanina y 8 ml de cloroformiato de alilo.

PM = 283,71 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 284,1.

b) {2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}carbamato de alilo

Se añaden gota a gota 7,8 ml de DIC a una solución de 5,7 g de ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(4-clorofenil)propiónico, 3,5 g de (2,2-dietoxietil)isopropilamina, 6,8 g de HOAt en 30 ml de DMF y la mezcla se agita durante 12 h. La solución de la reacción se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con el eluyente acetato de etilo/n-heptano = 1/3. Se obtiene el producto deseado con PM = 440.97 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 441,15

c) 2-Amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

Se añaden 10 mg de tetraquistrifenilfosfina-paladio a una solución de 13,2 g de {2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}carbamato de alilo, 18,9 g de ácido dimetilbarbitúrico en 140 ml de cloruro de metileno en una atmósfera protectora de gas argón, y la mezcla se agita durante 12 h. La solución de la reacción se concentra a presión reducida y se trata por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente cloruro de metileno, Et_3N al 1%, metanol al 0-10%). Se obtiene el producto deseado con PM = 356,90 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M-C_2H_6O+H)^+$: 311,10

d) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonilamino)-propiónico

Una solución de 3,8 g de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo en 5 ml de dioxano se añade gota a gota a una solución de 2,3 g de ácido 3-amino-2-benciloxicarbonilaminopropiónico en 20 ml de solución de NaOH 1 N. La mezcla se deja agitar mientras se controla el pH (pH > 7) durante 12 h, el pH se reduce por debajo de 7 por adición de ácido cítrico, y después la solución de la reacción se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se concentra a presión reducida y se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

Producto con PM = 442,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 442,95

e) Éster (2-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonilamino)-1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

Se añaden 52 mg de EDC, 45 mg de HOBt y 100 µl de N-etilmorfolina a una solución de 124 mg de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(5-cloro-2-metoxibenceno-sulfonilamino)propiónico en 1 ml de DMF. Se añade a ésta gota a gota una solución de

100 mg de 2-amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida en 1 ml de DMF, y la mezcla se deja agitar durante 12 h. La solución de la reacción se filtra, se mezcla con acetato de etilo y después se extrae con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y solución acuosa de cloruro sódico. Al secado de la fase orgánica con Chromabond XTR le sigue la concentración a presión reducida, y el residuo se separa por HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90). Se obtiene el producto deseado con PM = 780,24 (calculado); valor medido de $(M-C_2H_6O+H)^+$: 735,1

f) [6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

Se agita una solución de 218 mg de (2-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonilamino)-1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo en 3 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente durante 12 h y después a 55ºC durante 5 h. La solución de la reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se separa por HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90). Se obtiene el producto deseado con PM = 688,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 689,41

g) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Una solución de 79 mg de [6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo en 2 ml de una solución de HBr al 33% en ácido acético glacial, se agita durante 2 h. La solución de la reacción se mezcla con solución acuosa de carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre carbonato magnésico y se concentra a presión reducida, y el residuo se separa por HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90). Se obtiene el producto deseado con PM = 554,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 555,12

h) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

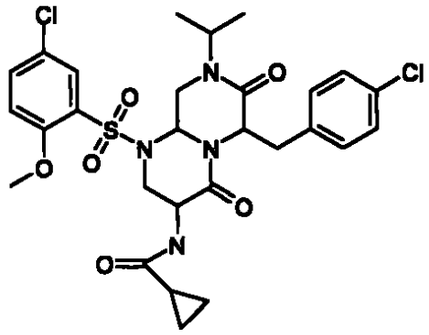
Una solución de 7 mg de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona, 2,4 µl de anhídrido acético, 0,5 mg de DMAP en 1,5 ml de piridina se agita durante 12 h. La solución de la reacción se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con el

eluyente cloruro de metileno con un gradiente de metanol de 0-10%.

Se obtiene el producto deseado con PM = 596,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)+: 597,13

Ejemplo 22

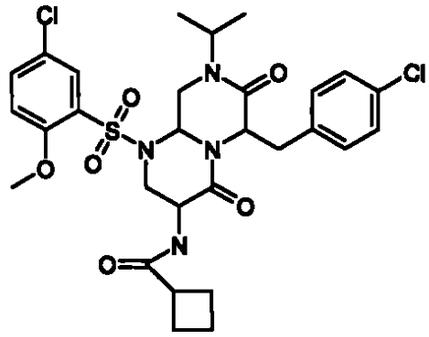
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida



Se añaden 11 mg (0,105 mmol) de cloruro de ciclopropanocarbonilo a una solución de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona (56 mg, 0,10 mmol) en 1 ml de diclorometano y 26 mg (0,20 mmol) de diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla de reacción se purifica por cromatografía en 1 g de gel de sílice (eluyente EtOAc/DCM; gradiente 0-20%). Se obtienen 42 mg del producto deseado. PM = 622 (calculado, monoisotópico), valor medido de $(M+H)^+$ = 623,10

Ejemplo 23

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

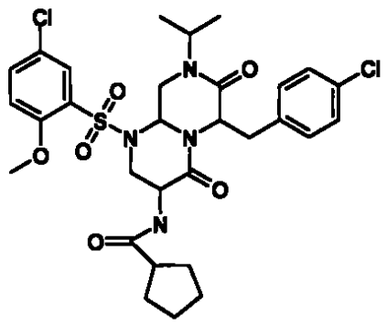


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de ciclobutanocarbonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 636,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 637,11

Ejemplo 24

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

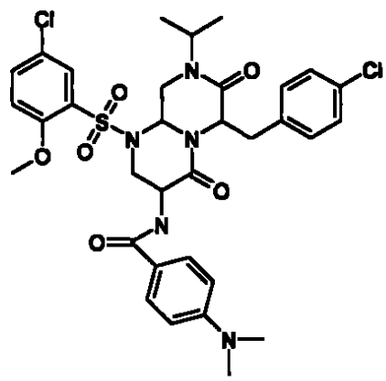


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de ciclopentanocarbonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 650.17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 651,12

Ejemplo 25

4-Dimetilamino-N-[6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]benzamida

Estructura:

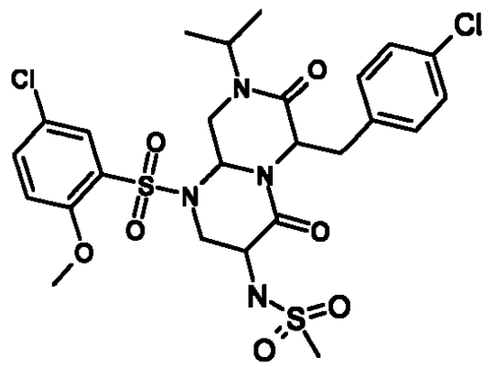


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de 4-dimetilaminobenzoilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 701,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 702,12

Ejemplo 26

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



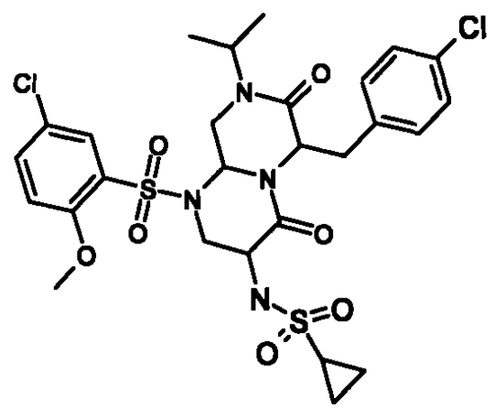
Se añaden gota a gota 1,8 µl de cloruro de mesilo a una solución de 5 mg de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 1 ml de cloruro de metileno y 3 µl de Et_3N a 0°C. La mezcla se agita durante 2 h y después se lava con solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida.

Se obtiene el producto deseado como residuo con PM = 632,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 633,10

Ejemplo 27

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Estructura:

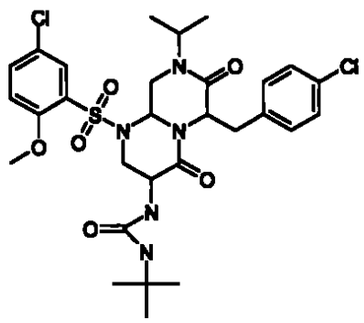


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 usando cloruro de ciclopropanosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 658,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)+: 659,10

Ejemplo 28

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

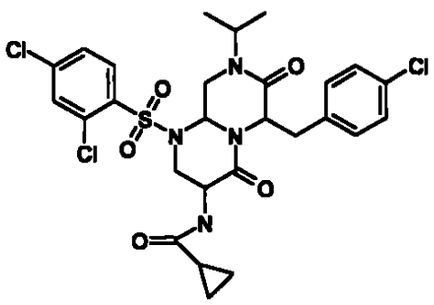


Se añaden 5,4 mg de isocianato de terc-butilo a una solución de 30 mg de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona y 7,8 µl de Et_3N en 500 µl de dioxano. La solución se calienta a 50°C durante 6 h. El disolvente se separa a vacío. El residuo se separa por HPLC (Waters-Xterra® MS C18, 5 µm, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90).

Se obtiene el producto deseado con PM = 653,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 654,13

Ejemplo 29

Estructura:



Método A:

a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo del cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 446,01 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H-CO_2)^+$: 403,00.

b) N-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)propiónico. Se

obtiene el producto deseado con PM = 784,186 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M-CO_2+H)^+$: 741,10

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de la N-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}-3-(2,4-diclorobenceno-sulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 692,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 693,05

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo del [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 558,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 559,10

e) N-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida.

Una solución de 15 mg de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona, 3,2 mg de ácido ciclopropanocarboxílico en 110 µl de DMF se enfría a 0°C, y se añaden 11,2 mg de HATU, 4,1 mg de HOAt y 11,6 µl de Et_3N. La solución se agita a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se separa a vacío. Después, el residuo se recoge en acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se separa a vacío. El producto bruto se separa por HPLC (Waters-Xterra® MS C18, 5 µm, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90).

Se obtiene el producto deseado con PM = 626,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 627,13

Método B

a) {2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Se añaden 210 mg (1,2 mmol) de (2,2-dietoxietil)isopropilamina y 376 mg (1,20 mmol) de DMTMM a una solución de 505 mg (1,2 mmol) de N-Fmoc-4-Cl-Phe-OH en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después se extrae con 40 ml de éter dietílico y se lava con 10 ml de agua. Las

fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en 10 g de SiO_2 (eluyente DCM seguido de EtOAc/DCM al 20%). Se obtienen 530 mg del producto deseado en forma de un aceite. PM = 578,26 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 579.

b) 2-Amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

Una solución de 530 mg (0,915 mmol) de 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-metilpropionamida en 15 ml de una solución de dietilamina en DCM al 20% se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en 5 g de SiO_2 (eluyente DCM seguido de EtOAc/DCM al 20% seguido de MeOH/DCM al 20%). Se obtienen 320 mg del producto deseado en forma de un aceite. PM = 356,19 (calculado, monoisotópico), valor medido de $(M+H)^+$ = 357

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

Se acopló Z-Dap-Fmoc-OH con 2-amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida en las mismas condiciones que las descritas en a). Se obtiene el producto deseado con PM = 798,34 (calculado, monoisotópico); valor medio de $(M+Na)^+$ = 821,43

d) (2-Amino-1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo

Se eliminó el grupo protector Fmoc del (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo usando dietilamina y usando el método descrito en b). Se obtiene el producto deseado con PM = 576,27 (calculado, monoisotópico); valor medio de $(M+H)^+$ = 577,22

e) [1-{2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

Se añaden 1,94 ml (11,09 mmol) de DIEA y 1,5 g (6,1 mmol) de cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo a una solución de 3,2 g (5,54 mmol) de (2-amino-1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo en 75 ml de DCM. La solución se agita a temperatura ambiente toda la noche. Después, la solución se concentra a vacío, y el residuo se purifica por cromatografía en columna en 100 g de SiO_2 (eluyente DCM seguido de EtOAc/DCM al 20%). Se obtienen 2,78 g del producto deseado en forma de una espuma incolora. PM = 784,19 (calculado, monoisotópico), valor medido de $(M+Na)^+$ = 807,24

f) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

Una solución de 2,74 g (3,49 mmol) de [1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil] carbamato de bencilo en 45 ml de ácido fórmico se calentó a 60ºC durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en 40 g de SiO_2 (eluyente DCM seguido de EtOAc/DCM al 20%). Se obtienen 2,25 g del compuesto ciclado en forma de un sólido incoloro.

CL/EM PM = 692,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$ = 693

g) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Se añaden 206 ml (1,44 mmol) de yoduro de trimetilsililo (TMSI) a una solución de 250 mg (0,36 mmol) de [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo en 10 ml de CH_3CN a 0ºC. La solución de la reacción se deja que alcance temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 2 h. Se añaden 5 ml de MeOH a la solución de reacción, y después la solución se concentra a vacío. El residuo se purifica en un cartucho SCX de 5 g (eluido con MeOH seguido de NH_3/MeOH 3 N). Se obtienen 185 mg del compuesto deseado en forma de un polvo blanco. CL/EM 558,07(calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 559,10

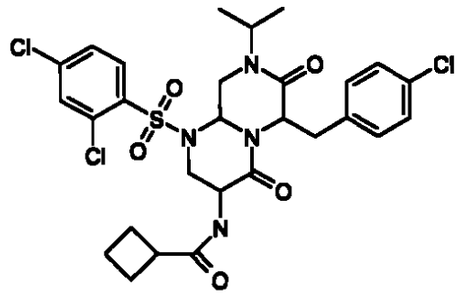
g) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida.

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22.

Ejemplo 30

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:



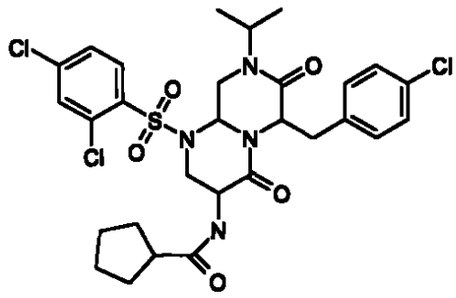
La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de ciclobutanocarbonilo y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-

isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 640,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641,09

Ejemplo 31

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

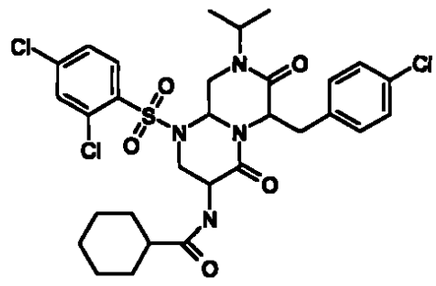


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de ciclopentanocarbonilo y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 654,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 655,1

Ejemplo 32

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclohexanocarboxamida

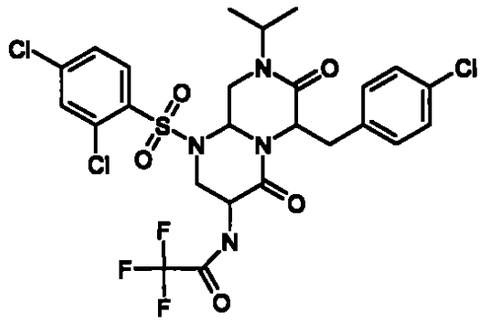
Estructura:



La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de ciclophexanocarbonilo y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 668,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 669,11

Ejemplo 33

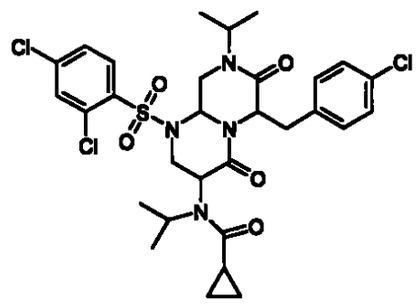
N-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-2,2,2-trifluoroacetamida



Se disolvieron 40 mg (0,071 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 1,5 ml de DCM, y se añadieron 0,024 ml (0,17 mmol) de anhídrido trifluoroacético y 0,075 ml (0,43 mmol) de DIEA. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de añadir 1 ml de agua, la fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en 4 g de SiO_2 (elución con MeOH/DCM, gradiente 0-4%) proporcionó 21 mg de sustancia. PM (calculado, monoisotópico) = 654,05; PM (valor medido) = 655,06.

Ejemplo 34

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-N-isopropilciclopropanocarboxamida

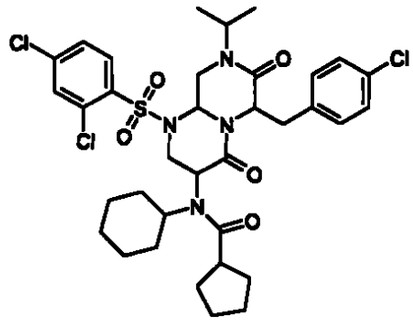


Se disolvieron 0,2 g (0,36 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 12 ml de MeOH, y 1,6 ml de acetona y después se añadieron 0,8 ml de CH_3COOH y 4 ml de $NaCNBH_3$ (1,0 M en THF). Después de 1 hora, la mezcla se concentró a vacío, se mezcló con 5 ml de EtOAc y se lavó con 5 ml de agua. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida de la sustancia bruta en 20 g de SiO_2 (elución con EtOAc/DCM, gradiente de 0-50%) proporcionó 182 mg del producto intermedio en forma de un aceite que se usó en la posterior etapa de acoplamiento. Se mezclaron 30 mg (0,05 mmol) del producto intermedio en 1 ml de DCM con 0,026 ml (0,149 mmol) de DIEA y 0,0055 ml (0,0598 mmol) de cloruro de

ciclopropanocarbonilo y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de añadir 2 ml de agua, la fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La sustancia bruta se cromatografió en 4 g de SiO_2 (elución con MeOH/DCM, gradiente de 0-5%). Se obtuvieron 21,4 mg del producto deseado. PM (calculado, monoisotópico) = 668,14; PM (valor medido) (M^+H) = 669.

Ejemplo 35

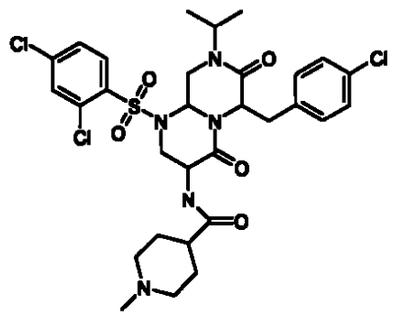
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-N-ciclohexilciclopentanocarboxamida



El Ejemplo 35 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 34 usando ciclohexanona en la aminación reductora. Se usó cloruro de ciclopentanocarbonilo para el acoplamiento de la amida. Se obtiene el producto deseado con PM = 736,20 (calculado, monoisotópico); valor medio de $(M+H)^+$ = 737,15

Ejemplo 36

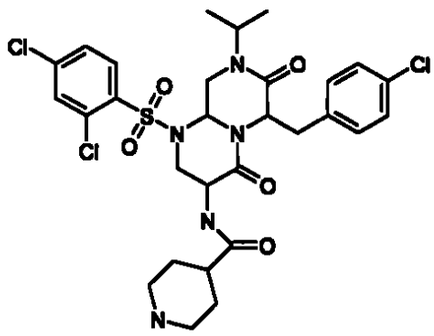
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-1-metilpiperidina-4-carboxamida



La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando hidrocloruro del ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico. Se obtiene el producto deseado con PM = 683,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 684,38

Ejemplo 37

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]piperidina-4-carboxamida

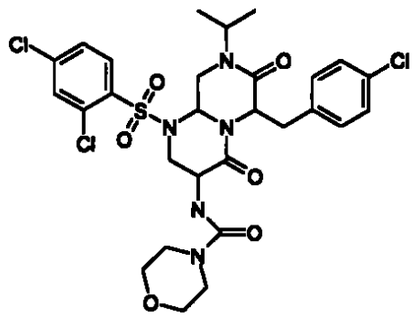


Una mezcla de 100 mg (0,179 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona, 2 ml de DCM, 23 mg (0,178 mmol) de DIEA y 51 mg (0,181 mmol) de 4-(clorocarbonil)tetrahidro-1(2H)-piridinacarboxilato de bencilo se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se sometió a cromatografía ultrarrápida en 2 g de SiO_2 (elución con EtOAc/DCM, gradiente de 0-20%). Se obtuvieron 119 mg del producto intermedio, el 4-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-ilcarbamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo. Los resultados obtenidos en la CL/EM (monoisotópico esperado PM = 803, valor medido de (M^+H) = 804) estaban de acuerdo con la estructura.

Se añadieron 103 mg (0,517 mmol) de yodotrimetilsilano a una solución de 104 mg (0,129 mmol) de 4-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-ilcarbamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo en 2,5 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en un cartucho de intercambio iónico SCX Varian Bond-Elut (elución con metanol, y después con NH_3 en metanol 3 N). La amina purificada se convirtió en la sal de hidrocloruro. Se obtuvieron 75 mg del compuesto deseado. CL/EM (monoisotópico esperado PM = 669,13; valor medido de (M^+H) = 670)

Ejemplo 38

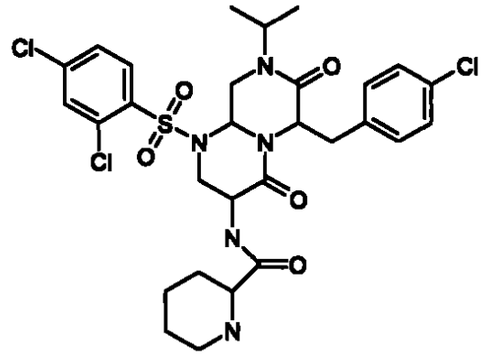
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]morfolina-4-carboxamida



Se añadieron 47 µl (0,268 mmol) de base de Hünig a una solución de 50 mg (0,089 mmol) de la amina 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 1,8 ml de DCM/THF (1:1). Después se añadieron lentamente 80 mg (0,268 mmol) de trifosgeno a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. Este producto intermedio se disolvió en 1 ml de THF, y se añadieron 31 µl (0,178 mmol) de base de Hünig y 12 mg (0,134 mmol) de morfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió en 4 g de SiO_2 (elución con MeOH/DCM, gradiente de 1-8%). Se obtuvieron 36 mg de la sustancia deseada en forma de un sólido incoloro. CL/EM (esperado PM = 671,11; valor medido de (M^+H) = 672)

Ejemplo 39

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]piperidina-2-carboxamida

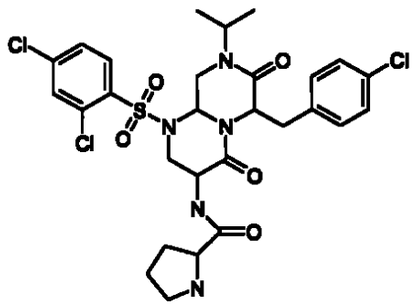


Se añadieron 24,7 mg (0,089 mmol) de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolina x H_2O (DMTMM) y después 31,3 mg (0,089 mmol) de Fmoc-Pip-OH a una solución de 0,05 g (0,089 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 2 ml

de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron 8 ml de éter dietílico y 5 ml de agua. La fase orgánica se aisló, se lavó otra vez con 5 ml de agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación se lleva a cabo por cromatografía ultrarrápida en 4 g de SiO_2 (MeOH/DCM como sistema eluyente, gradiente de 0-2%) y proporcionó 82 mg del producto intermedio protegido con FMOC en forma de un sólido blanco. Se podía demostrar por CL/EM que el producto era el producto intermedio deseado. Una solución de 70 mg (0,078 mmol) del producto intermedio con FMOC en 2 ml de dietilamina al 10% de concentración en DCM se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa en un aparato Gilson C18 (CH_3CN (TFA al 0,1%) / H_2O (TFA al 0,1%), gradiente de 5-100%). Las fracciones deseadas se concentraron a vacío. Se obtuvieron 33,9 mg de la correspondiente sal de TFA del compuesto deseado. CL/EM PM (calculado, monoisotópico) = 669,13; valor medido de (M^+H) = 670,11.

Ejemplo 40

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida



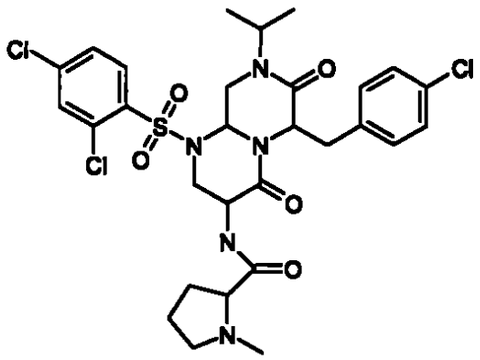
Una mezcla de 50 mg (0,089 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona, 1 ml de DCM, 23 mg (0,178 mmol) de DIEA y 32 mg (0,090 mmol) de Fmoc-Pro-Cl se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se purificó por cromatografía en 2 g de SiO_2 (elución con EtOAc/DCM, gradiente de 0-20%). Se obtuvieron 72 mg del producto intermedio, el 2-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-ilcarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. CL/EM: (calculado, monoisotópico PM = 877, valor medido (M^+H) = 878) .

Una mezcla de 60 mg (0,068 mmol) de 2-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-

ilcarbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo y 2 ml de dietilamina al 15% de concentración en DCM se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida en 2 g de SiO_2 (elución con DCM, EtOAc y después con metanol/EtOAc al 10%). La amina se convirtió en la sal de hidrocloruro. Se obtuvieron 30 mg de sólido. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (RP). Se obtuvieron 17 mg del compuesto deseado. CL/EM (calculado, monoisotópico PM = 655,12; valor medido de (M+H) = 656)

Ejemplo 41

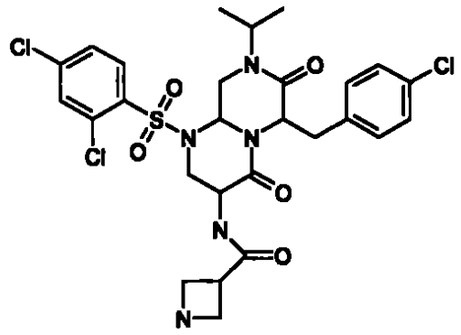
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-1-metilpirrolidina-2-carboxamida



Se añadieron 0,3 ml (5,2 mmol) de ácido acético, 0,25 ml (3,33 mmol) de formaldehído (37% en agua) y 1,5 ml (1,5 mmol) de cianoborohidruro sódico (1 M en THF) a una solución de 93 mg (0,142 mmol) de la amina del Ejemplo 40 en 7,5 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 10 ml de DCM, se basificó con NH_3 7 N en metanol, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa. Se obtuvieron 50 mg del compuesto deseado. CL/EM: (calculado, monoisotópico PM = 669, valor medido (M+H) = 670)

Ejemplo 42

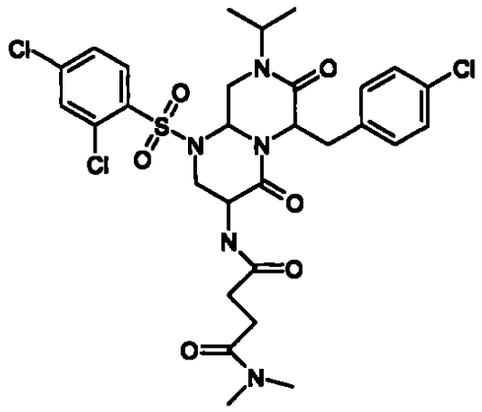
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]azetidina-3-carboxamida



Se añadieron 49,5 mg (0,179 mmol) de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolina x H_2O (DMTMM) y después 58 mg (0,179 mmol) de ácido 1-Fmoc-azetidina-3-carboxílico a una solución de 0,1 g (0,179 mmol) de la amina 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron 50 ml de éter dietílico y 50 ml de agua. La fase orgánica se aisló, se lavó dos veces con 50 ml de agua cada vez, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en 20 g de SiO_2 (MeOH/DCM como sistema eluyente, gradiente de 0-10%) proporcionó 117 mg del producto intermedio protegido con FMOC en forma de un sólido blanco. Este se usó en la siguiente etapa. Una solución de 50 mg (0,058 mmol) del producto intermedio con FMOC en 1,5 ml de dietilamina al 10% de concentración en DCM se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa en un aparato Gilson C18 (CH_3CN (TFA al 0,1%) / H_2O (TFA al 0,1%)). Las fracciones se concentraron a vacío. Se obtuvieron 21,6 mg de la sal de TFA del producto deseado. PM (calculado, monoisotópico) = 641,11; valor medido de (M^+H) = 641,99.

Ejemplo 43

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-N',N'-dimetilsuccinamida

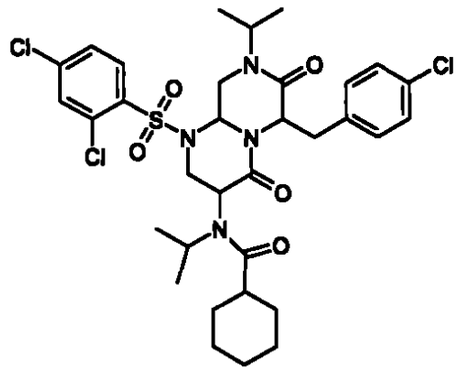


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando ácido N,N-dimetilsuccinámico. Se obtiene el producto deseado con PM = 685,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 686,30

Ejemplo 44

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-N-isopropilciclohexanocarboxamida

Estructura:

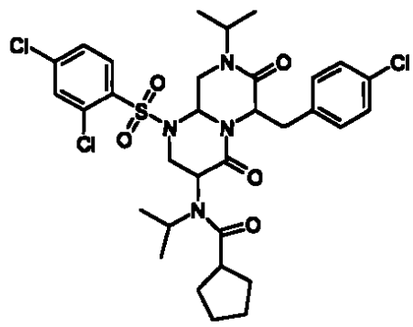


El Ejemplo 44 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 34 usando cloruro de ciclohexanocarbonilo en la etapa de acoplamiento de la amida. Se obtiene el producto deseado con PM = 710,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 711,18

Ejemplo 45

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-N-isopropilciclopentanocarboxamida

Estructura:

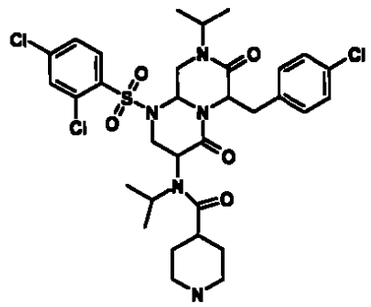


El Ejemplo 45 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 34 usando cloruro de ciclopentanocarbonilo en la etapa de acoplamiento de la amida. Se obtiene el producto deseado con PM = 696,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 697,17

Ejemplo 46

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-N-isopropilpiperidina-4-carboxamida

Estructura:



La síntesis en el Ejemplo 46 se llevó a cabo por el procedimiento descrito para 34. Se usó el 4-clorocarbonilpiperidina-1-carboxilato de bencilo en la etapa de acoplamiento y proporcionó el compuesto protegido con Cbz. El grupo protector Cbz se eliminó por adición de 0,0283 ml (0,199 mmol) de TMSI y 2 ml de CH_3CN a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días, se concentró a vacío y se eluyó a través de una columna empaquetada con 1 g de SCX y humedecida con MeOH. Las impurezas se eluyeron con MeOH. La amina deseada se obtuvo por elución con NH_3 2 N en MeOH. A esto le siguió la concentración a vacío y la adición de 0,1 ml de HCl 1,0 M en éter dietílico. La sal producida de esta forma se trituró, se lavó 4 veces con 2 ml de éter dietílico cada vez y se secó. Se obtuvieron 0,025 g del compuesto deseado.

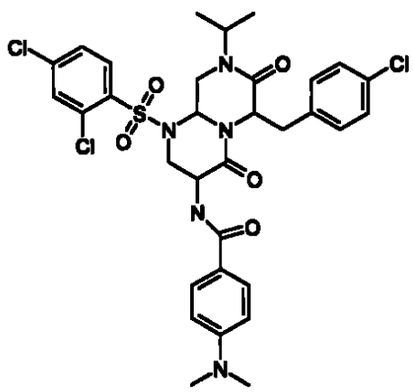
CL/EM: PM (calculado, monoisotópico) = 711,18; valor medido de (M^+H) = 712,11.

Ejemplo 47

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-

dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

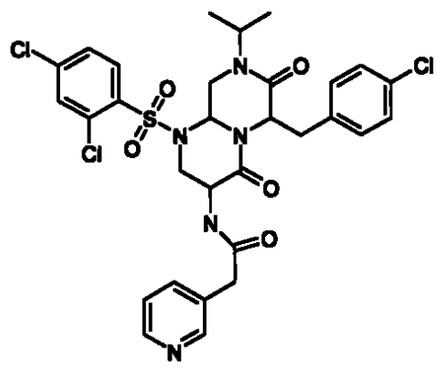
Estructura:



La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando ácido 4-dimetilaminobenzoico. Se obtiene el producto deseado con PM = 705,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 706,21

Ejemplo 48

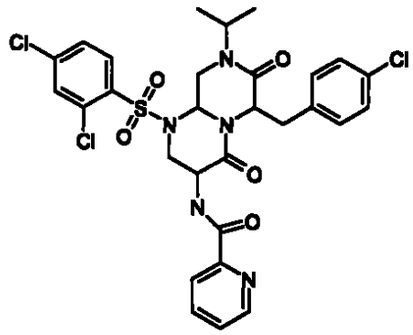
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-2-piridin-3-ilacetamida



La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando ácido 3-piridilacético. Se obtiene el producto deseado con PM = 677,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 678,07

Ejemplo 49

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]piridina-2-carboxamida

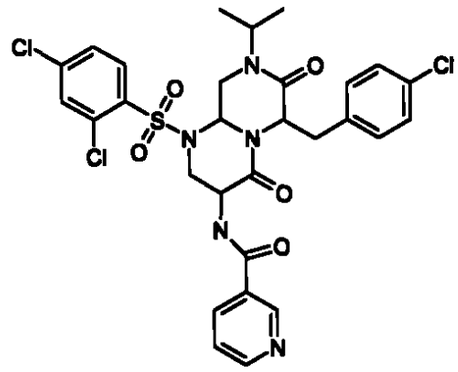


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando ácido picolínico. Se obtiene el producto deseado con PM = 663,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 664,22

Ejemplo 50

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]nicotinamida

Estructura:

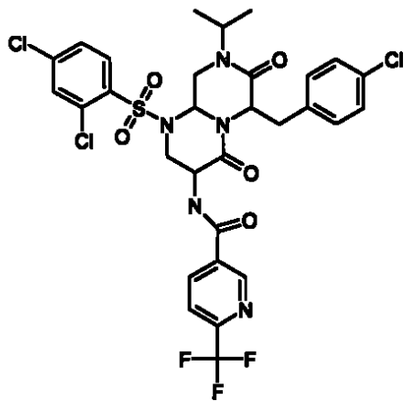


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de nicotinoilo*HCl y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 663,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 664,11

Ejemplo 51

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-6-trifluorometilnicotinamida

Estructura:

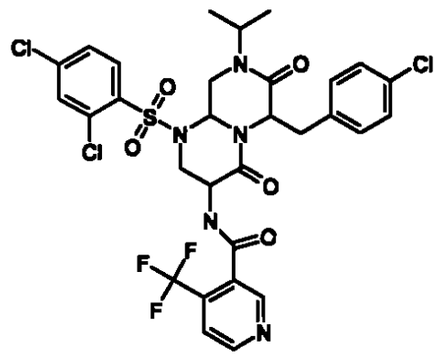


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de 6-(trifluorometil)nicotinoilo y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 731,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 732,01

Ejemplo 52

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-trifluorometilnicotinamida

Estructura:

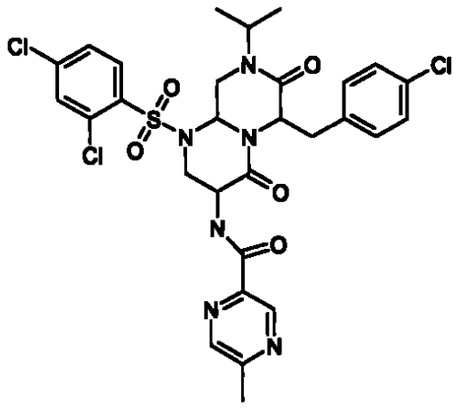


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando ácido 4-(trifluorometil)nicotínico y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 731,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 732,07

Ejemplo 53

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-5-metilpirazina-2-carboxamida

Estructura:

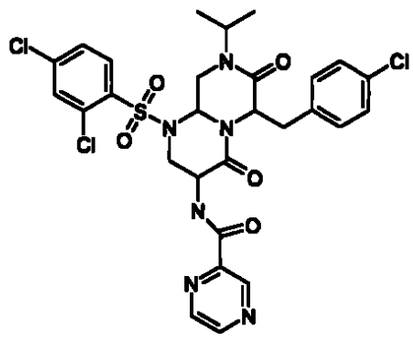


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 678,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 679,06

Ejemplo 54

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirazina-2-carboxamida

Estructura:

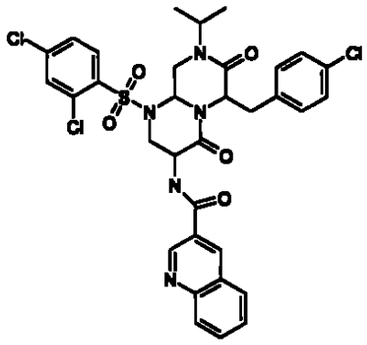


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 usando cloruro de pirazina-2-carbonilo y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 664,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 665,05

Ejemplo 55

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]quinolina-3-carboxamida

Estructura:

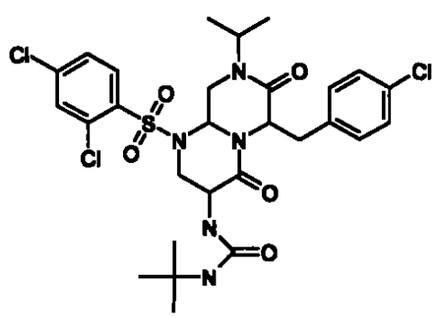


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e usando el ácido 3-quinolinacarboxílico y 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 713,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 714

Ejemplo 56

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

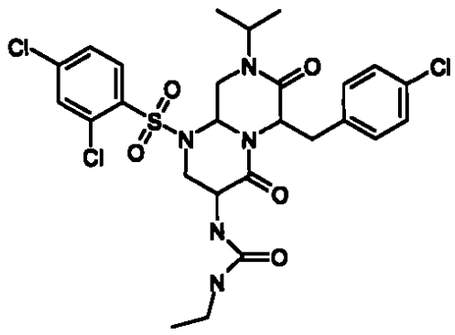
Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 657,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 658,26

Ejemplo 57

1-Etil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

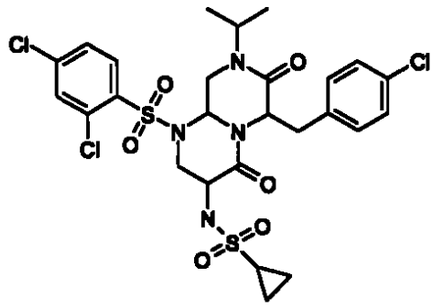


La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 58 usando isocianato de etilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 629,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 630,13

Ejemplo 58

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

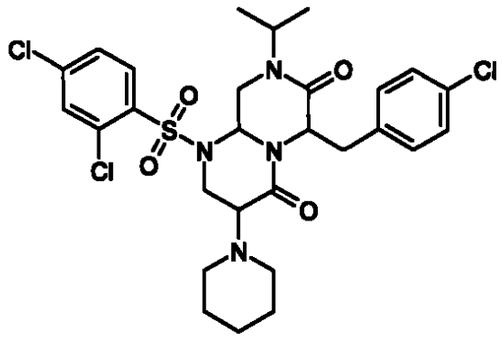
Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 662,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 663,05

Ejemplo 59

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

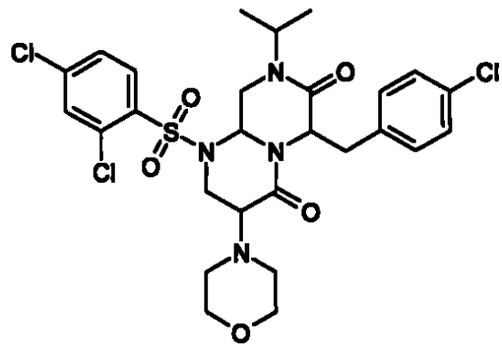


Una mezcla de 50 mg (0,089 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona, 2,0 ml de acetonitrilo, 0,2 ml (0,2 mmol) de (H_2O)-$NaHCO_3$ 1 M y 83 mg (0,361 mmol) de 1,5-dibromopropano se calentó con agitación en un horno de microondas a 175ºC durante 800 segundos. Después de enfriar, la mezcla se concentró. El residuo se sometió a una cromatografía ultrarrápida en 2 g de SiO_2 (elución con EtOAc/DCM, gradiente de 0-20%). La amina purificada se convirtió en la sal de hidrocloruro. Se obtuvieron 38 mg del compuesto deseado. CL/EM: (PM calculado, monoisotópico = 626,13; valor medido de (M^+H) = 627,15)

Ejemplo 60

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



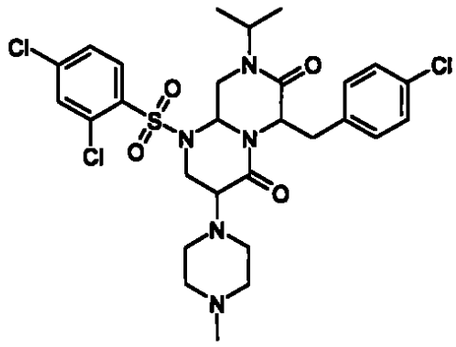
Se añadieron 149 mg (0,64 mmol, 4,0 equiv.) de éter de 2-bromoetilo y después 0,2 ml de solución de $NaHCO_3$ 1 N, a una solución de 90 mg (0,16 mmol) de la amina 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 2 ml de CH_3CN. La mezcla de reacción se calentó a 200ºC en un horno de microondas (Smith Creator) durante 120 segundos. Al enfriamiento le siguió la dilución con DCM y lavado con $NaHCO_3$ 1 N. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió en 12 g de SiO_2

(elución con MeOH/DCM, gradiente de 0-10%). Se obtuvieron 48 mg de la sustancia deseada en forma de un sólido blanco. CL/EM (calculado, monoisotópico PM = 628,18; valor medido de (M^+H) = 629,1) de acuerdo con la estructura.

Ejemplo 61

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-(4-metilpiperazin-1-il)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



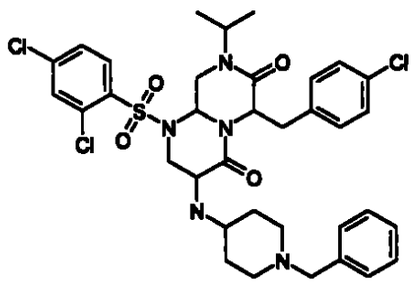
Se disuelven 50 mg de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona, 14,4 mg de hidrocloruro de mecloretamina, 13 mg de $NaHCO_3$ en la cantidad suficiente de etilenglicol para dar como resultado una solución. Se añaden 1,6 mg de NaI a esta solución, y la solución se calienta a 110°C durante 6 h. Después de enfriar, la solución se mezcla con agua y se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4, y el disolvente se separa a vacío. El residuo se separa por HPLC (Waters-Xterra® MS C18, 5 µm, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90).

Se obtiene el producto deseado con PM = 641,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 642,25

Ejemplo 62

3-(1-Bencilpiperidin-4-ilamino)-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

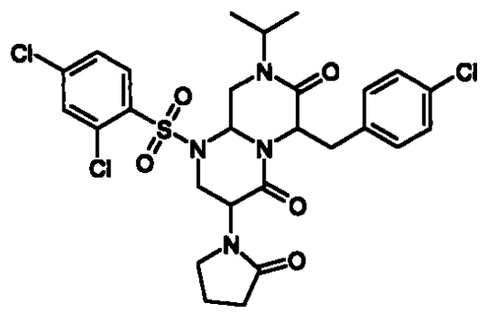


Se añadieron 115 mg (0,61 mmol) de 1-bencil-4-piperidona y después 130 mg (4,1 mmol/g) de cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio a una solución de 100 mg (0,18 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 1,2 ml de HOAc / CH_3CN al 5% y 3 gotas de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 160 mg de aceite de color beige. El producto bruto se aisló por cromatografía ultrarrápida en una columna empaquetada con 4 g de gel de sílice (elución con MeOH/EtOAc al 5%). La concentración de las fracciones adecuadas dio como resultado 110 mg (85%) del compuesto anterior en forma de un aceite transparente. CL/EM (monoisotópico esperado PM = 731,19; valor medido de (M^+H) = 732,20).

Ejemplo 63

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-(2-oxopirrolidin-1-il)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



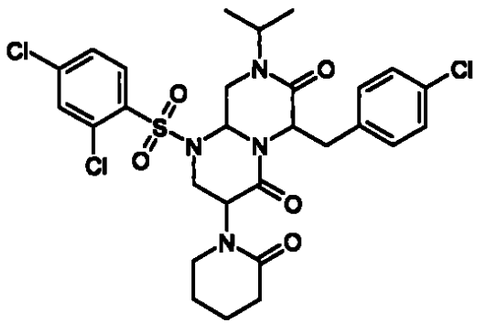
Una solución de 50 mg (0,089 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona, 0,012 ml (0,107 mmol) de cloruro de 4-clorobutirilo y 0,031 ml de DIEA en 2 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de añadir 2 ml de agua, se aisló la fase orgánica, se lavó con 2 ml de salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La sustancia bruta se cromatografió en 4 g de SiO_2 (elución con MeOH/DCM, gradiente de 0-6%). Las fracciones concentradas dieron 45,8 mg de clorobutiramida intermedia

en forma de un sólido blanco, y se usaron en la siguiente etapa. Se añadieron 60 mg (0,36 mmol) de yoduro potásico y 277 mg (2 mmol) de K_2CO_3 a 45 mg (0,068 mmol) de la cloro-amida intermedia disuelta en 2 ml de acetona. La mezcla se calentó a 130°C en un horno de microondas durante 600 segundos, y después se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en 4 g de SiO_2 (elución con MeOH/DCM, gradiente de 0-5%). Se obtuvieron 16,2 mg de sólido blanco. La CL/EM estaba de acuerdo con la estructura deseada. PM (calculado, monoisotópico) = 626,09; valor medido de (M^+H) = 627,1.

Ejemplo 64

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-(2-oxopiperidin-1-il)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

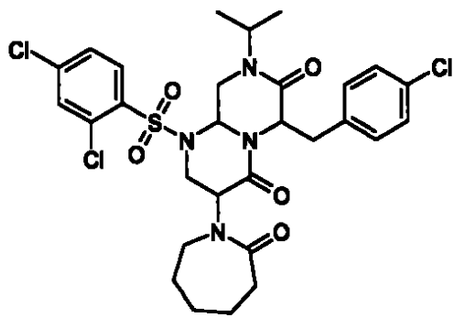


El Ejemplo 64 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 63 usando cloruro de 5-cloropentanoilo en la etapa de acoplamiento de la amida. Se obtiene el producto deseado con PM = 640,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641,1

Ejemplo 65

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-(2-oxoazepan-1-il)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

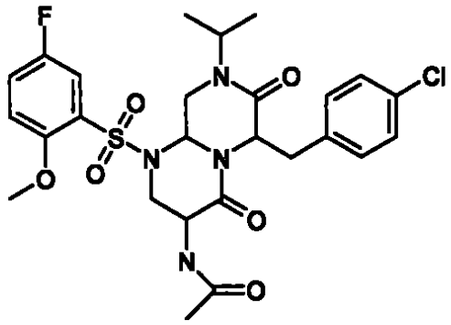


El Ejemplo 65 se sintetizó de forma análoga al Ejemplo 63 usando cloruro de 6-clorohexanoilo en la etapa de acoplamiento de la amida. Se obtiene el producto

deseado con PM = 654,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 655,11

Ejemplo 66

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il)acetamida



a) **[6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo**

Ruta en fase sólida:

Se calientan 7 g (3,64 mmol) de Tentagel HL 12 019 (Rapp Polymer GmbH cargado con conector bromoacetal) en 26 ml de DMSO y 6 ml (70,44 mmol) de isopropilamina a 60°C en un reactor de fase sólida toda la noche. La resina se lava cuatro veces, cada una con DMSO, MeOH, DMC y éter dietílico (30 ml cada vez) y después se seca a vacío. Se añaden DIEA (5,7 ml, 32,76 mmol) y HATU (4,15 g, 10,92 mmol) en 30 ml de DMF para el acoplamiento con Fmoc(4-ClPhe)OH (4,6 g, 10,92 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 55°C durante 3 horas. La resina se lava de forma análoga a la primera etapa. El grupo Fmoc se elimina tratando la resina dos veces con 30 ml de piperidina en DMF al 20% cada vez, durante 20 minutos cada vez, y después se lava como se ha descrito antes. Después, la resina se hace reaccionar con Fmoc-ZDap(OH) (5,02 g, 10,92 mmol), DIC (1,71 ml, 10,92 mmol) y HOBt (1,47 g, 10,92 mmol) en 30 ml de DMF a temperatura ambiente toda la noche. El lavado se lleva a cabo de forma análoga al procedimiento descrito antes. Se añadieron 0,613 g (2,73 mmol) de cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil (Butt Park 49/07-57), 0,95 ml (5,46 mmol) de DIEA y 30 ml de DCM a la mitad de la resina (1,82 mmol). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después la resina se lavó como se ha descrito antes. Posteriormente la resina se mezcla con 30 ml de HCOOH al 99% y se agita a temperatura ambiente toda la noche. La resina se decanta y se lava dos veces con 20 ml de HCOOH cada vez. Los filtrados combinados se calientan a 60°C durante 3 h. La solución de la reacción se concentra a vacío, y el producto bruto se purifica por cromatografía (100 g de SiO_2, eluyente EtOAc/DCM

(gradiente de 0-50%)). Se obtienen 0,778 g del producto deseado en forma de un sólido blanco de PM = 672,18 (calculado, monoisotópico); valor medido $(M+H)^+$: 673,1

b) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22g (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo.

Se obtiene el producto deseado con PM = 538,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 539,14

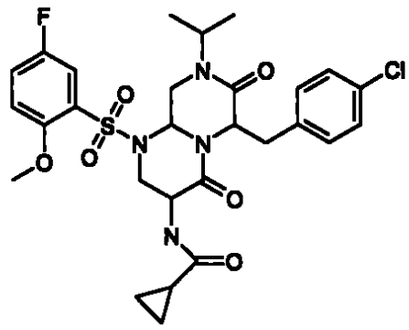
c) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida.

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 580,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 581,13

Ejemplo 67

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

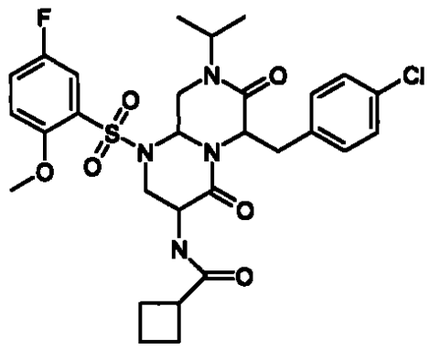


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 606,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 607,14

Ejemplo 68

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

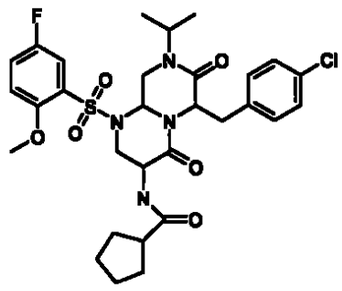


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,16

Ejemplo 69

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

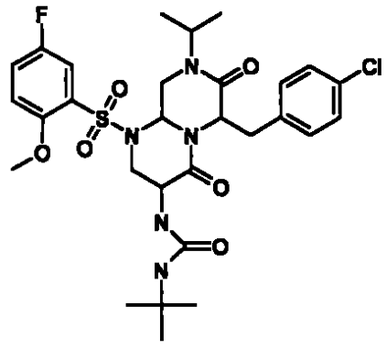


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 634,20 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 635,17

Ejemplo 70

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

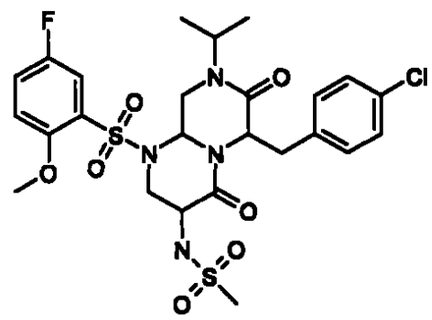


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 637,31 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 660,17

Ejemplo 71

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

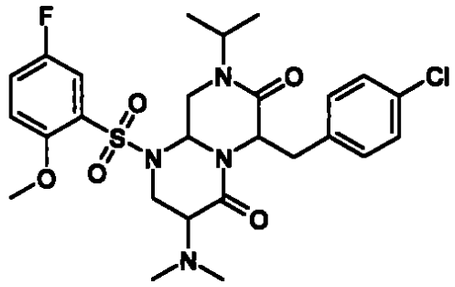


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 616,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 617,14

Ejemplo 72

6-(4-Clorobencil)-3-dimetilamino-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

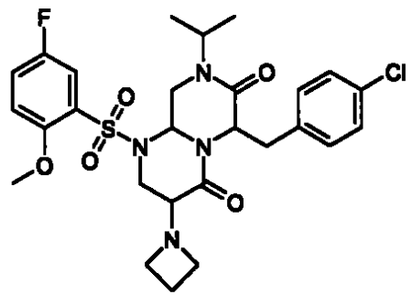


Se disolvieron 35 mg (0,065 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 3,5 ml de MeOH. A la adición de 0,1 ml de CH_3COOH, 0,1 ml de formaldehído (37% en agua) y 0,7 ml de $NaCNBH_3$ (1,0 M en THF) le siguió la agitación a temperatura ambiente toda la noche. Después, la mezcla se concentró a vacío, se mezcló con 1 ml de agua y se extrajo con 1 ml de EtOAc cada vez. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida en 4 g de SiO_2 (elución con MeOH/DCM, gradiente de 0-5% MeOH) dio como resultado la amina. La amina se trituró después de añadir 0,2 ml de HCl 1,0 M en éter dietílico. El sólido se lavó 4 veces con 1 ml de éter dietílico cada vez y se secó a vacío. Se obtuvieron 16,1 mg de la sal de HCl del compuesto deseado. CL/EM: PM (calculado, monoisotópico) = 567,08; valor medido de (M^+H) = 567,14.

Ejemplo 73

3-Azetidin-1-il-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



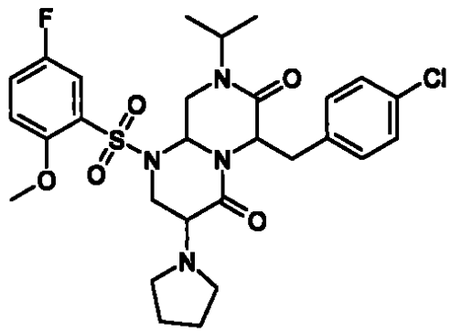
Se introdujeron 50 mg (0,093 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en un recipiente de microondas de 2 - 5 ml y se disolvieron en 2 ml de CH_3CN. Se añadieron a esta solución 0,25 ml de $NaHCO_3$ (1,0 M, en agua) y 0,0375 ml de dibromopropano. La mezcla de reacción se calentó a 180°C en un horno de microondas Personal Chemistry Smith Synthesizer (modo de absorción más alto con un tiempo de agitación

previo de 30 segundos) durante 1000 segundos. Después, la mezcla se concentró a vacío, se mezcló con 2 ml de EtOAc y se lavó con 2 ml de agua. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por RP HPLC en un aparato GILSON (CH_3CN (TFA al 0,1%) / H_2O (0,1% TFA), gradiente de 5-100%). Se obtuvieron 6,9 mg de la sal de TFA del compuesto deseado. CL/EM: PM (calculado, monoisotópico) = 578,18; valor medido de (M^+H) = 579,17.

Ejemplo 74

6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

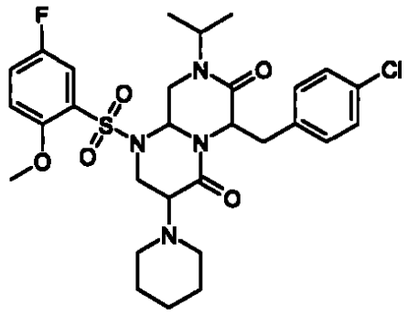


Se introdujeron 40 mg (0,074 mmol) de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en un recipiente de microondas de 2-5 ml y se disolvieron en 2 ml de CH_3CN. Se añadieron a esta solución 0,2 ml de $NaHCO_3$ (1,0 M, en agua) y 0,036 ml de dibromobutano. La mezcla de reacción se calentó a 190°C en un horno de microondas Personal Chemistry Smith Synthesizer (modo de absorción alto con un tiempo de agitación previo de 30 segundos) durante 800 segundos. Después, la mezcla se concentró a vacío, se mezcló con 1 ml de EtOAc y se lavó con 1 ml de agua. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. La purificación se llevó a cabo por cromatografía ultrarrápida en 4 g de SiO_2 (MeOH/DCM, gradiente de 0-5%). La sustancia concentrada se convirtió en la sal de HCl por adición de 0,2 ml de HCl 1,0 M en éter dietílico. El sólido se trituró, se lavó 4 veces con éter dietílico y se secó a vacío. Se obtuvieron 22,7 mg de la sal de HCl del compuesto deseado. CL/EM: PM (calculado, monoisotópico) = 592,19; valor medido de (M^+H) = 593,18.

Ejemplo 75

6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

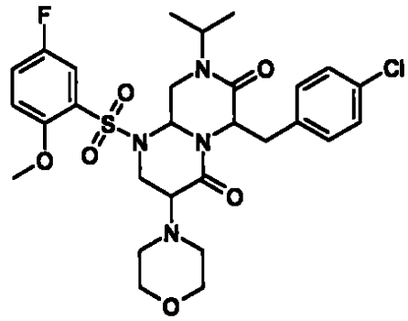


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 606,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 607,19

Ejemplo 76

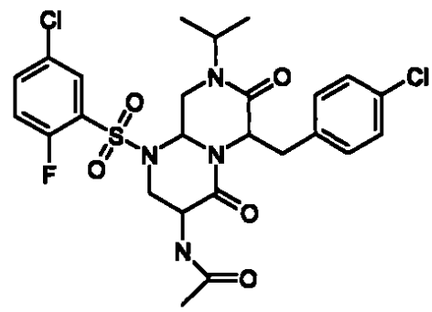
6-(4-Clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-fluoro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 608,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 609,16

Ejemplo 77



a) [6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-

octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 66a) usando cloruro de 5-cloro-2-fluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 676,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 677,1

b) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

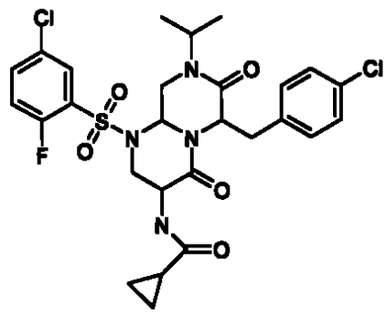
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 66b) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 542,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 543,1

c) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida. La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 66c) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 584,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 585,08

Ejemplo 78

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

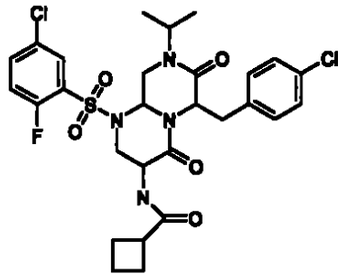


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,09

Ejemplo 79

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

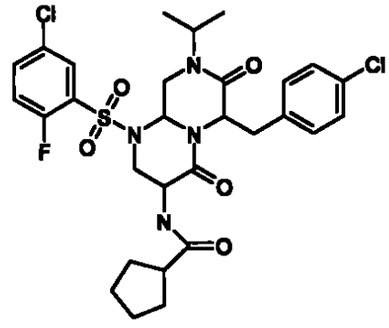


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,10

Ejemplo 80

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

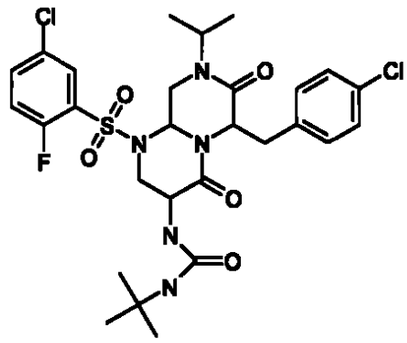
Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 638,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 639,12

Ejemplo 81

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

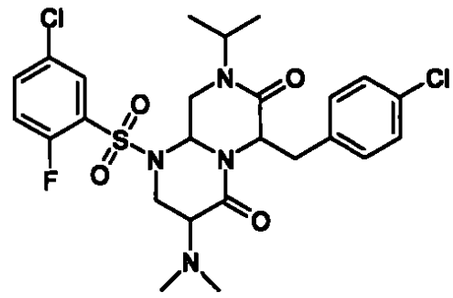


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 641,16 (calculado, *monoisotópico*); valor medido de $(M+Na)^+$: 664,12

Ejemplo 82

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

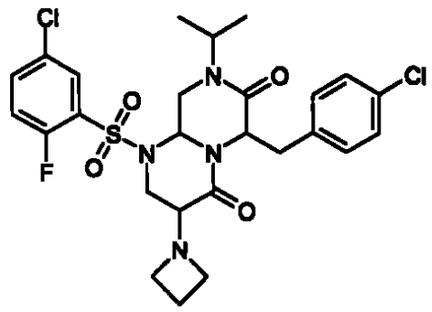


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 570,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 571,09

Ejemplo 83

3-Azetidin-1-il-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

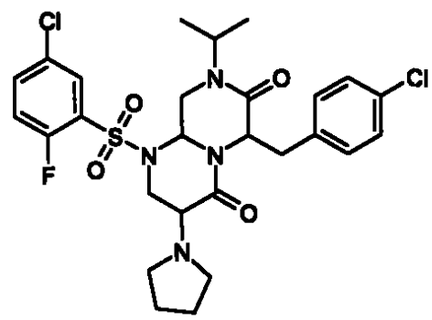


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 582,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 583,11

Ejemplo 84

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

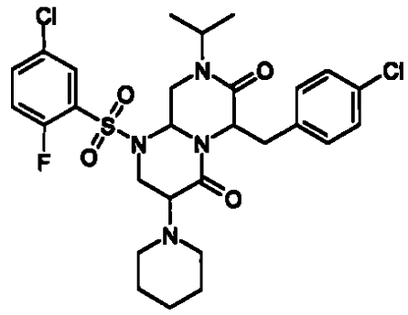


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 596,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 597,14

Ejemplo 85

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

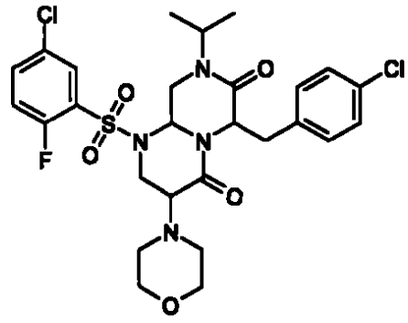


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,15

Ejemplo 86

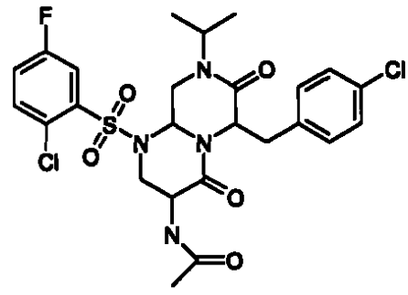
6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-morfolin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 612,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 613,13

Ejemplo 87



a) Cloruro de 2-cloro-5-fluorobencenosulfonilo

Se añadieron lentamente 5 g (34,3 mmol) de 2-cloro-5-fluoroanilina a una solución de 17 ml de solución de ácido clorhídrico concentrado y 11 ml de agua a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A la adición de 2,49 g (36,1 mmol) de $NaNO_2$ en 6 ml de H_2O le siguió la agitación de la mezcla a 0°C durante 15 minutos y después la adición de una solución de 692 mg (5,15 mmol) de dióxido de azufre y cloruro de cobre (II) en 10 ml de ácido acético. Los reaccionantes se agitaron a 0°C durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución de $NaHCO_3$ 1 N, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se obtuvieron 7,86 g del cloruro de sulfonilo deseado en forma de un aceite amarillo.

b) (2-(2-Cloro-5-fluorobencenosulfonilamino)-1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

Se añadió Et_3N a una solución de 800 mg (1,39 mmol) de la amina (2-amino-1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo en 4 ml de DCM. Después se añadió el cloruro de sulfonilo preparado como se ha descrito antes (476 mg, 2,08 mmol) en solución en 3 ml de DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavó con $NaHCO_3$ 1 N. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió en 40 g de SiO_2 (elución con EtOAc en heptano al 30-70%). Se recogieron 860 mg de la sustancia deseada en forma de un sólido blanco.

CL/EM: PM (calculado, monoisotópico) = 769,72; valor medido de (M^+Na) = 791.

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de N-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}-3-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 676,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 677,16

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto

deseado con PM = 542,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 543,10

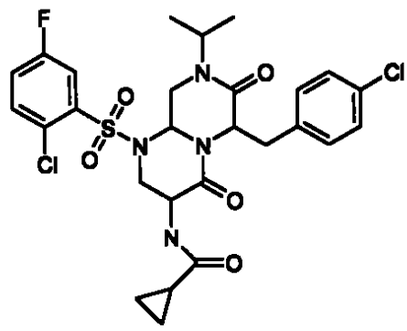
e) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida.

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 584,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 585,10

Ejemplo 88

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

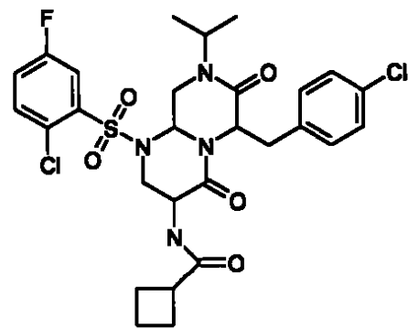


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,14

Ejemplo 89

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:



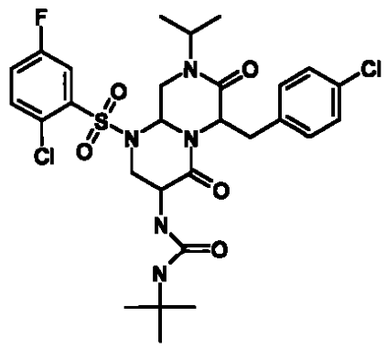
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-

pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,14

Ejemplo 90

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

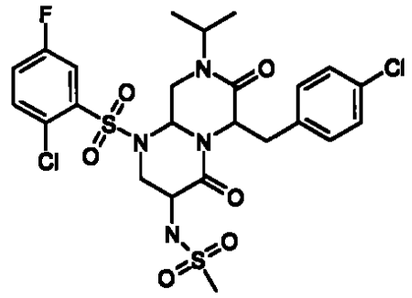
Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 641,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 664,15

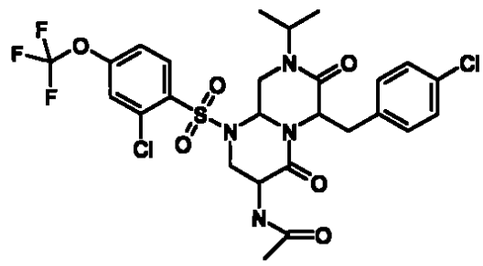
Ejemplo 91

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,0

Ejemplo 92



a) Cloruro de 2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonilo

La 2-cloro-4-trifluorometoxianilina se hizo reaccionar para dar el correspondiente cloruro de sulfonilo por el mismo protocolo que en el Ejemplo 87a).

b) [1-{2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 87b) partiendo de cloruro de 2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 834,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 857,0

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de N-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}-3-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 742,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 743,14

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-5-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 608,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 609,07

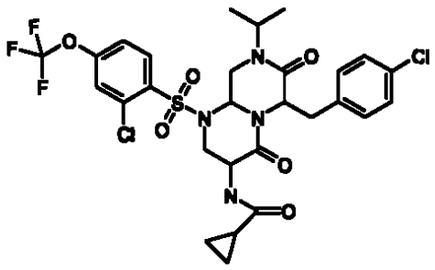
e) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida.

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 650,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 651,09

Ejemplo 93

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

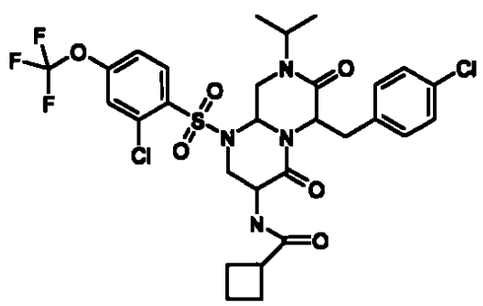


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 676,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 677,13

Ejemplo 94

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

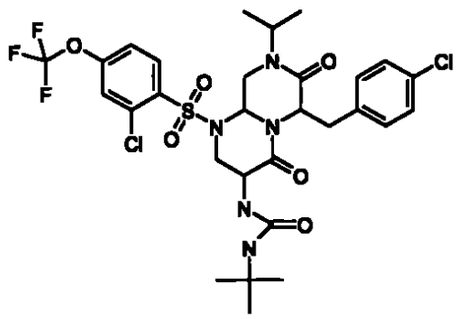


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 690,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 691,13

Ejemplo 95

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

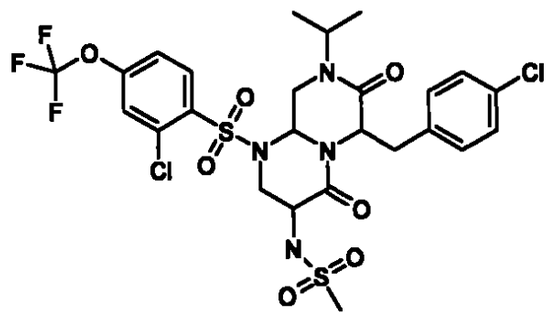


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 707,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 730,14

Ejemplo 96

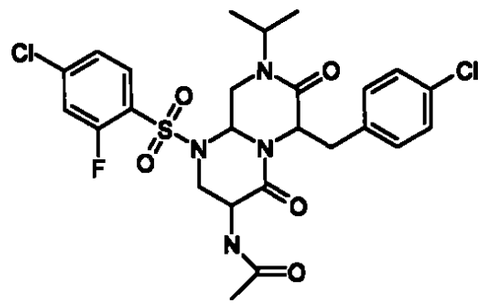
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 686,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 687,0

Ejemplo 97



a) [1-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil]-2-(4-

cloro-2-fluorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 87b) partiendo de cloruro de 4-cloro-2-fluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 768,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 791,0

b) [6-(4-Clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de N-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 676,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 677,14

c) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 542,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 543,1

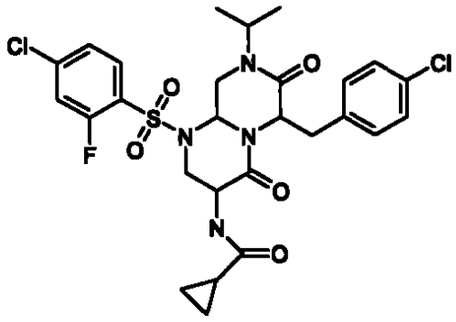
d) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida.

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 584,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 585,1

Ejemplo 98

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:



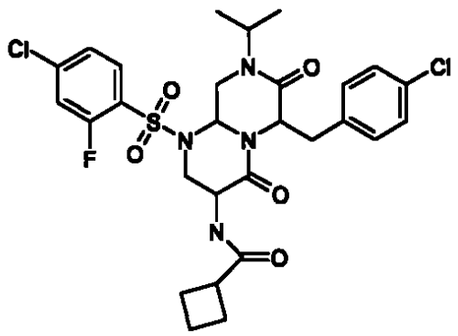
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) partiendo de 3-

amino-6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,14

Ejemplo 99

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

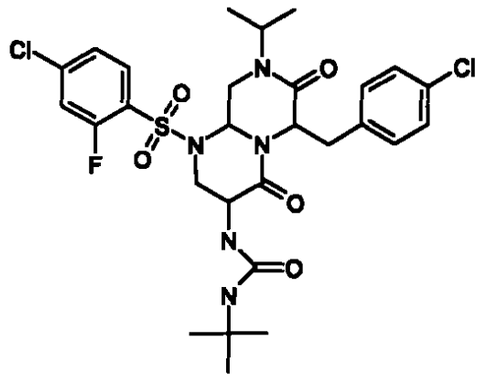


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,14

Ejemplo 100

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

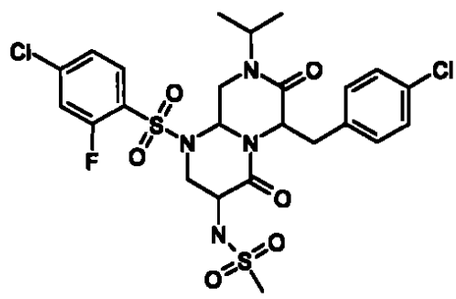


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 641,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 664,14

Ejemplo 101

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

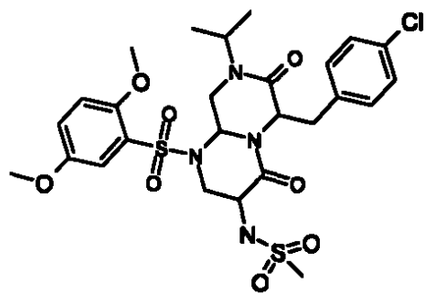


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(4-cloro-2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,0

Ejemplo 102

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,5-dimetoxibencenosulfonilamino)-propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo de cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 438,46 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)+: 439,1

b) N-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,5-dimetoxibencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 777,34 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M-

$C_2H_6O+H)^+$: 731,9

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de N-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(2,5-dimetoxibenceno-sulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 684 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 685,38

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 550 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 551,15

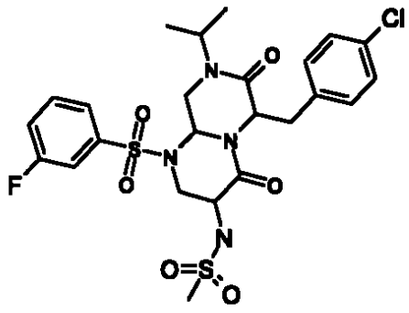
e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 629,15

Ejemplo 103

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxoocta-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(3-fluorobencenosulfonilamino)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 396,40 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 397,10

b) N-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(3-fluoro-

bencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(3-fluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 735,28 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M-C_2H_6O+H)$^+$: 689,8

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de N-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(3-fluorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 642 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)$^+$: 643,31

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 508 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)$^+$: 509,15

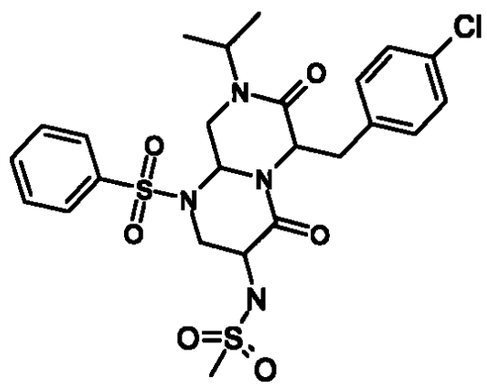
e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 586,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)$^+$: 587,41

Ejemplo 104

N-[1-Bencenosulfonil-6-(4-clorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(bencenosulfonilamino)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo de cloruro de bencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 378,41 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 397,10

b) N-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(bencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(bencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 717,29 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M-C_2H_6O+H)^+$: 671,7.

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(bencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de N-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(bencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 642 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,33

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(bencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(bencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 490 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 491,10

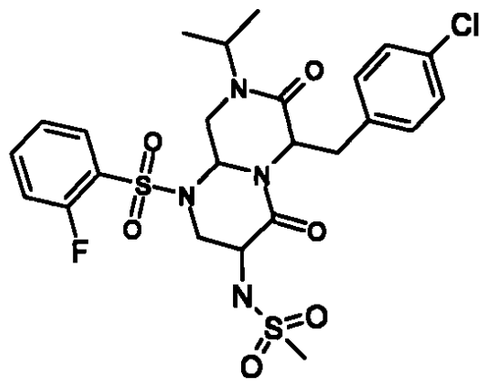
e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(bencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(bencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 568,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 569,13

Ejemplo 105

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2-fluorobencenosulfonilamino)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo de cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 396,40 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 397,10

b) N-{2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}-3-(2-fluorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2-fluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 735,28 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M-C_2H_6O+H)^+$: 689,7

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de N-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}-3-(2-fluorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 642 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 643,31

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 508 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 509,15

e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

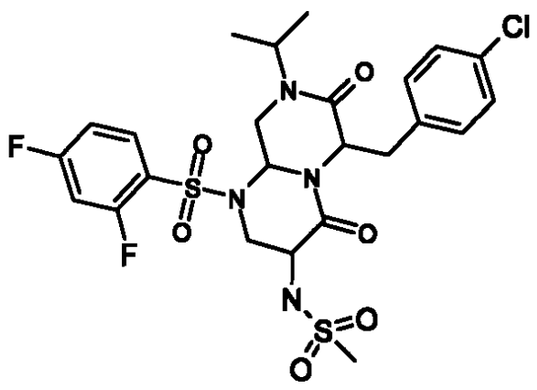
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 586,11 (calculado,

monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 587,12

Ejemplo 106

N-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)-propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo de cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 414,40 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 415,10

b) N-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(2,4-difluoro-bencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 753,27 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M-C_2H_6O+H)^+$: 707,7

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de N-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(2,4-difluorobencenosulfonil-amino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 660 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 661,32

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 526

(calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 527,10

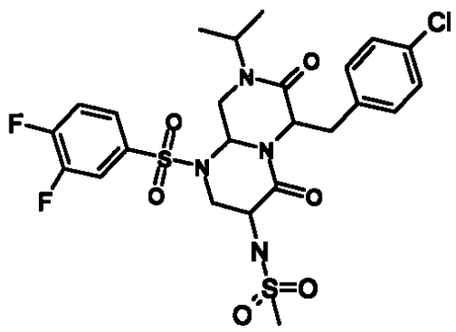
e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 604,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 605,11

Ejemplo 107

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-difluorobencenosulfonilamino)-propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo de cloruro de 3,4-difluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 414,40 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 415,10

b) N-{2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}-3-(3,4-difluorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(3,4-difluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 753,27 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M-C_2H_6O+H)^+$: 707,7

c) [6-(4-Clorobencil)-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de N-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}-3-(3,4-difluorobencenosulfonil-amino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 660 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 661,31

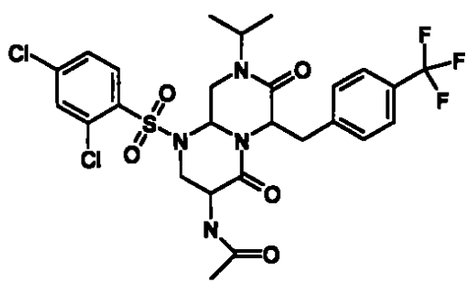
d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 526 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 527,10

e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 604,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 605,11

Ejemplo 108



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-trifluorometilfenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-4-CF_3-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 612,28 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 635,28

b) 2-Amino-3-(4-trifluorometilfenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-trifluorometilfenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 390,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 413,22

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-[2-(4-trifluorometilfenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-isopropilcarbamoil]etilcarbamoil]etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-(4-trifluorometilfenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 832,37 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 855,0

d) (2-Amino-1-{2-(4-trifluorometilfenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-(4-trifluorometilfenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,30 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 611,33

e) [1-{2-(4-Trifluorometilfenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(4-trifluorometilfenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 818,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 841,2

f) [6-(4-Trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(4-trifluorometilfenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 726,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 727,14

g) 3-Amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 592,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 593,09

h) N-[6-(4-Trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

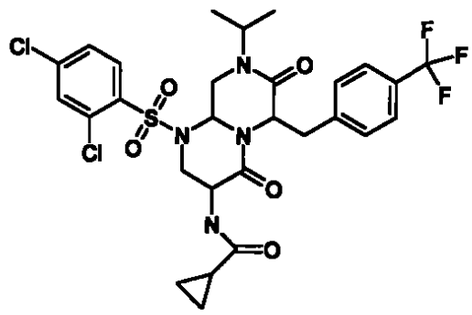
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 634,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 635,12

Ejemplo 109

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometil-

bencil)octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

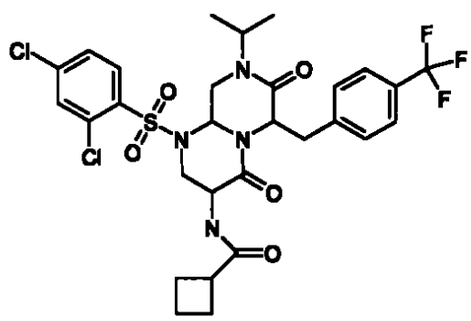


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-8-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 660,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 661,13

Ejemplo 110

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometilbencil)-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

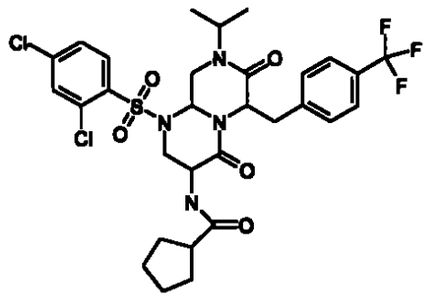


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-8-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 674,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 675,15

Ejemplo 111

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometilbencil)-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

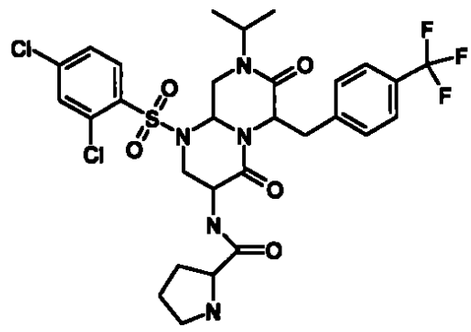


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 688,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 689,16

Ejemplo 112

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometilbencil)octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida

Estructura:

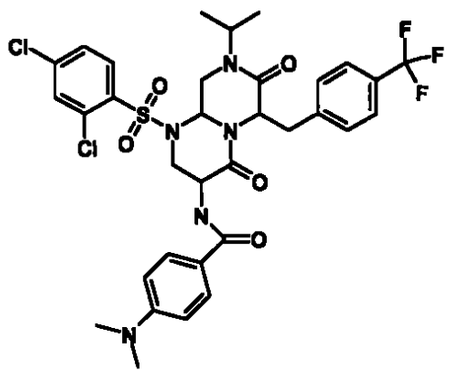


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 689,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 690,10

Ejemplo 113

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometilbencil)-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

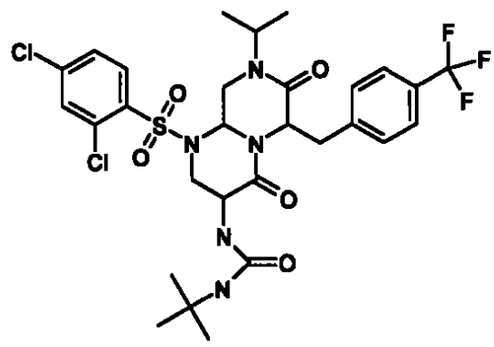


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 739,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 740,15

Ejemplo 114

1-terc-Butil-3-[1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometilbencil)octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

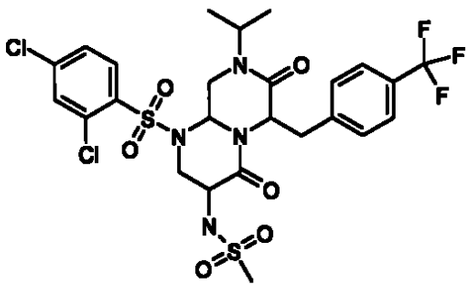


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 691,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 692,18

Ejemplo 115

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometilbencil)-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

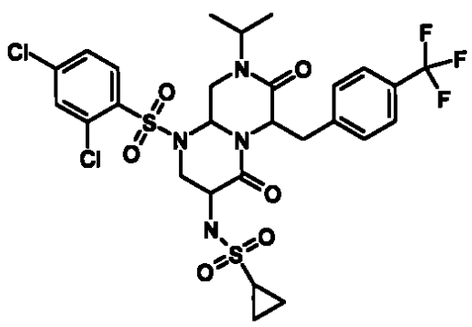


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 670,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 671,08

Ejemplo 116

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-(4-trifluorometilbencil)-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

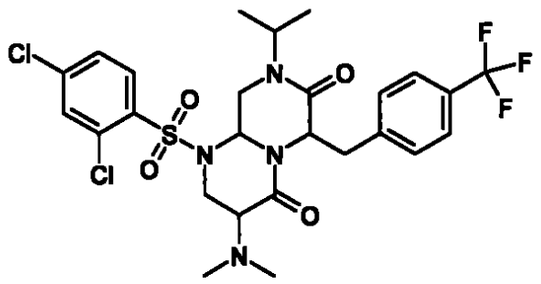


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 696,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 697,0

Ejemplo 117

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropil-6-(4-trifluorometil-bencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

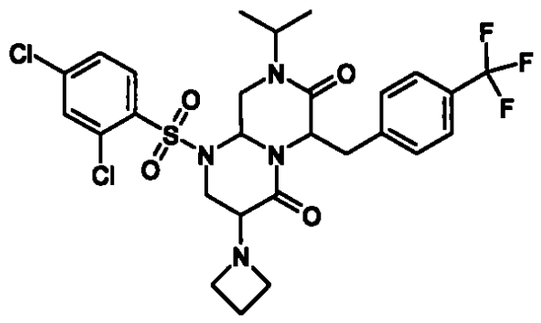


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,09

Ejemplo 118

3-Azetidin-1-il-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-trifluorometilbencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

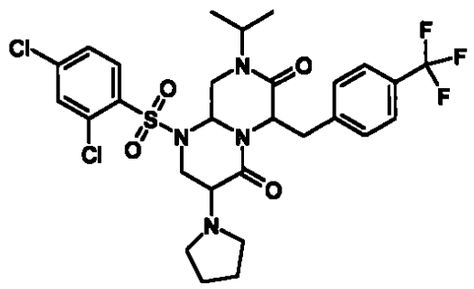


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 632,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 633,0

Ejemplo 119

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-il-6-(4-trifluorometilbencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

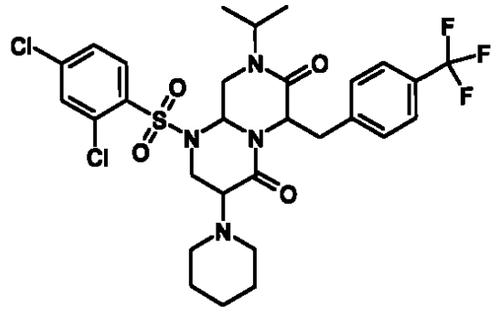


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 646,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 647,14

Ejemplo 120

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-piperidin-1-il-6-(4-trifluorometilbencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

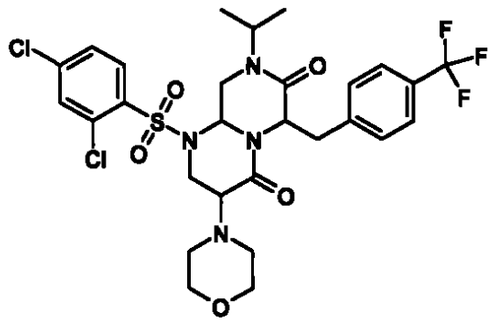


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 660,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 661,13

Ejemplo 121

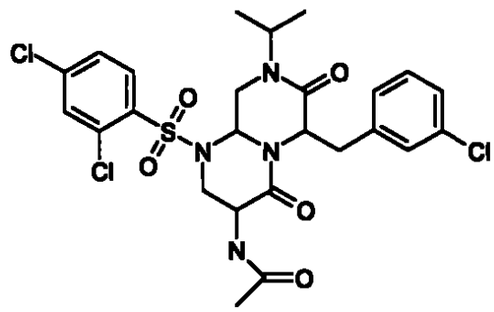
1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-morfolin-4-il-6-(4-trifluorometilbencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-trifluorometilbencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 662,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 663,07

Ejemplo 122



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(3-clorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-3-Cl-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 578,25 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 579,27

b) 2-Amino-3-(3-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(3-clorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 356,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 379,18

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-{2-(3-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-(3-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 798,34 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 799,35

d) (2-Amino-1-{2-(3-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-(3-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 576,27 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 577,22

e) [1-{2-(3-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(3-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 784,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 785,18

f) [6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(3-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 692,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 693,08

g) 3-Amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 558,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 559,07

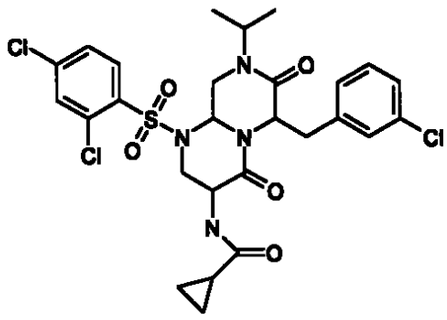
h) N-[6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 600,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 601,07

Ejemplo 123

N-[6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

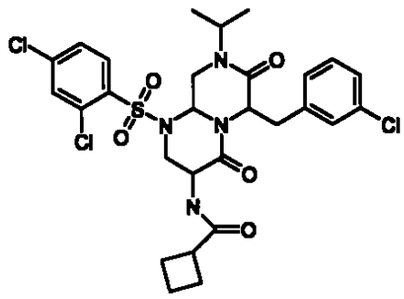


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 626,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 627,08

Ejemplo 124

N-[6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

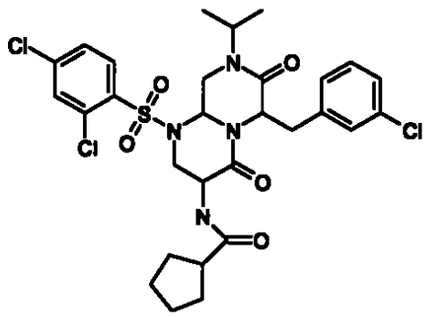


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 640,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641,08

Ejemplo 125

N-[6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

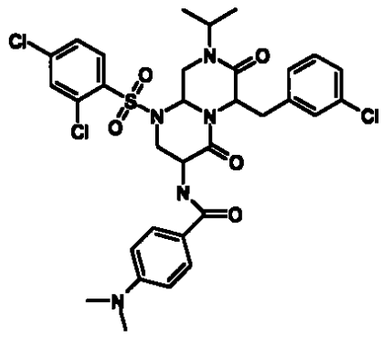


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 654,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 655,09

Ejemplo 126

N-[6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

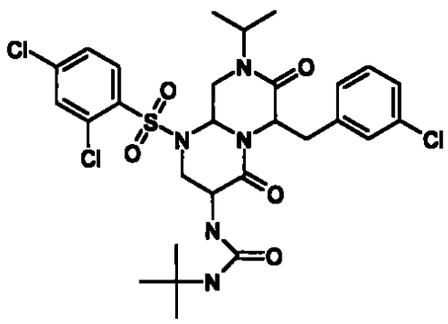


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 705,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 706,10

Ejemplo 127

1-terc-Butil-3-[6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

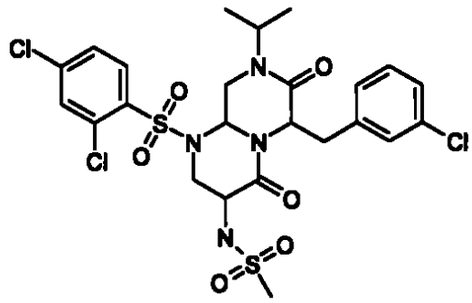


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 657,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 658,11

Ejemplo 128

N-[6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

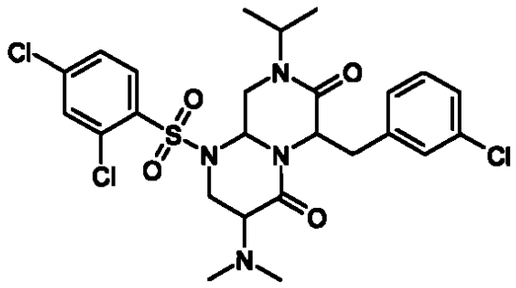


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 636,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)+: 637,03

Ejemplo 129

6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

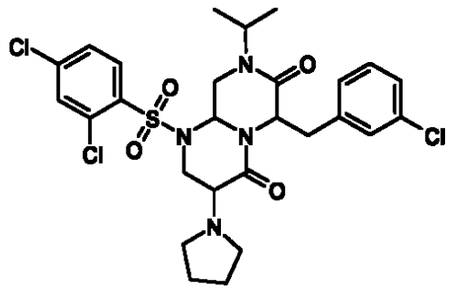


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 586,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 587,09

Ejemplo 130

6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

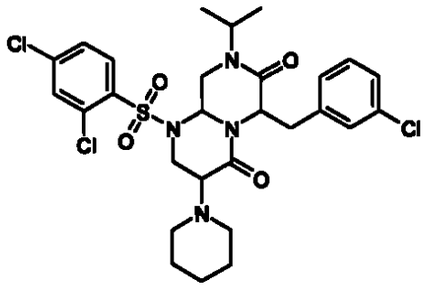


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 612,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 613,10

Ejemplo 131

6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-piperidin-1-ilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

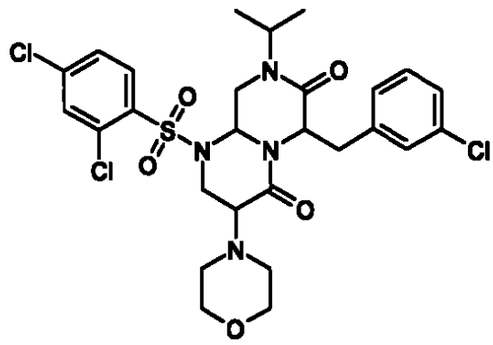


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 626,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 627,13

Ejemplo 132

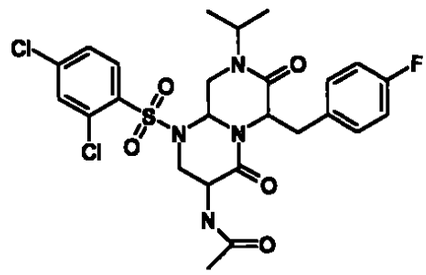
6-(3-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-morfolin-4-ilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 629,09

Ejemplo 133



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-4-F-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 562,28 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 563,27

b) 2-Amino-3-(4-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-fluorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 340,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 341,20

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-{2-(4-fluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-(4-fluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 782,37 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 805,37

d) (2-Amino-1-{2-(4-fluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-(4-fluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 560,30 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)+: 561,31

e) [1-{2-(4-Fluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(4-fluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 768,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 791,23

f) [6-(4-Fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(4-fluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 676,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 677,1

g) 3-Amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B)

partiendo de [6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 542,1 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 543,12

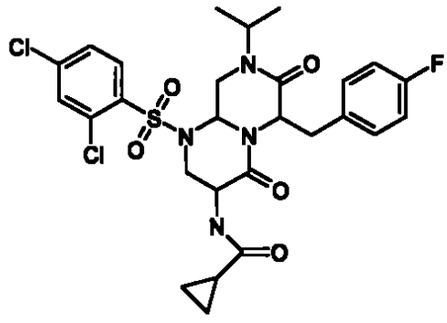
h) N-[6-(4-Fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 584,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 585,08

Ejemplo 134

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

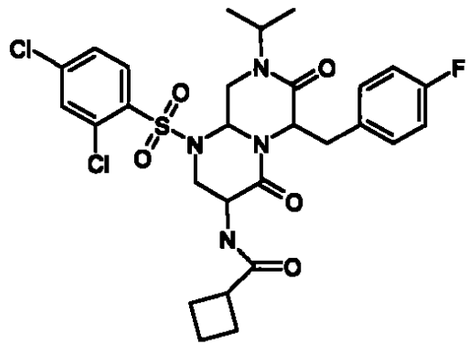


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,09

Ejemplo 135

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxoocta-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

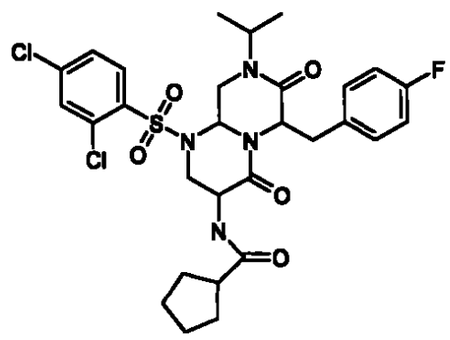


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,13

Ejemplo 136

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

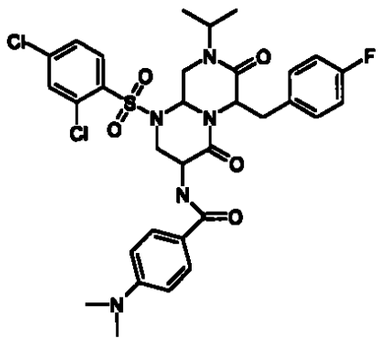


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 638,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 639,14

Ejemplo 137

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

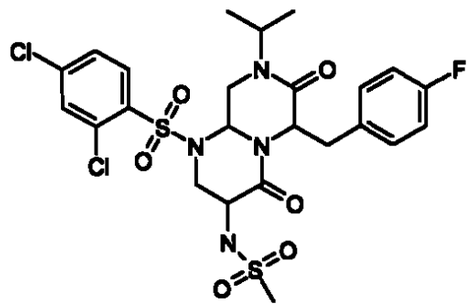


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 689,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 690,10

Ejemplo 138

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

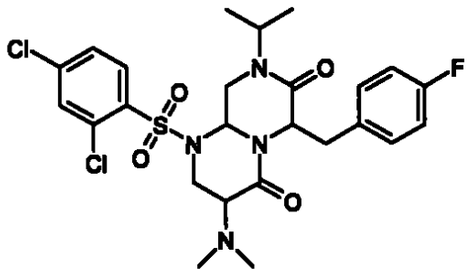


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,04

Ejemplo 139

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

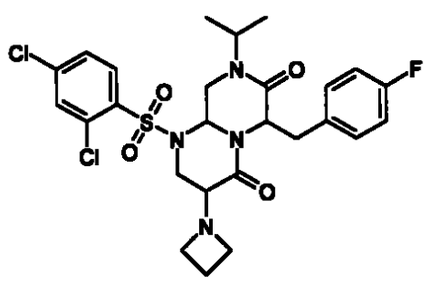


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 570,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 571,09

Ejemplo 140

3-Azetidin-1-il-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

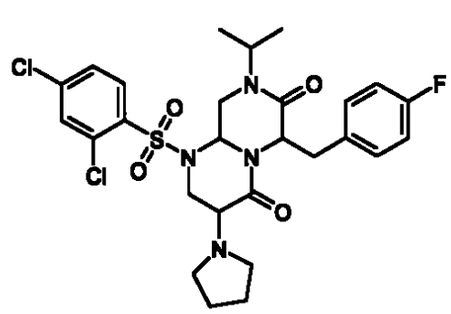


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 582,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 583,04

Ejemplo 141

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

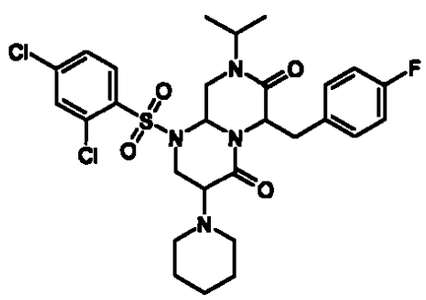


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 596,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 597,12

Ejemplo 142

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-3-piperidin-1-ilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

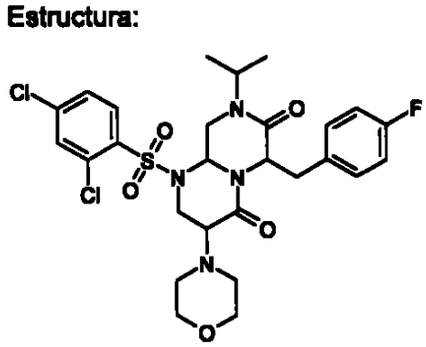


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,16

Ejemplo 143

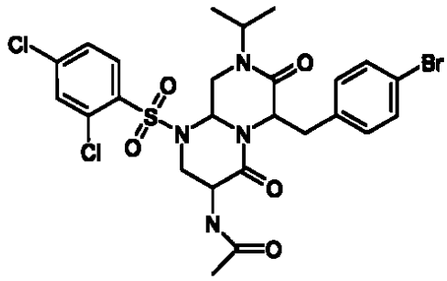
1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropil-3-morfolin-4-ilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 612,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 613,13

Ejemplo 144



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-4-Br-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 622,20 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 645,30

b) 2-Amino-3-(4-bromofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 400,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 401,10

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-{2-(4-bromofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-(4-bromofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 842,29 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 865,4

d) (2-Amino-1-{2-(4-bromofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-(4-bromofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,20

e) [1-{2-(4-Bromofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(4-bromofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 828,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 829,11

f) [6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxoocta-

hidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-[2-(4-bromofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 736,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 737,1

g) 3-Amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 602,02 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 603,01

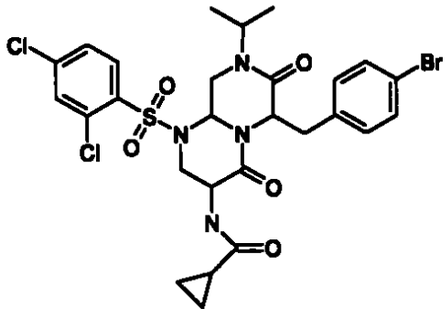
h) N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 644,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 645,0

Ejemplo 145

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

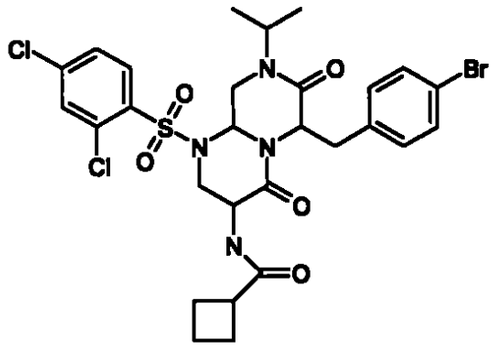


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 670,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 671,06

Ejemplo 146

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

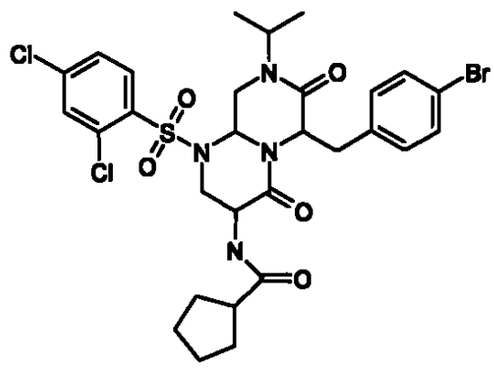


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 684,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 685,04

Ejemplo 147

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

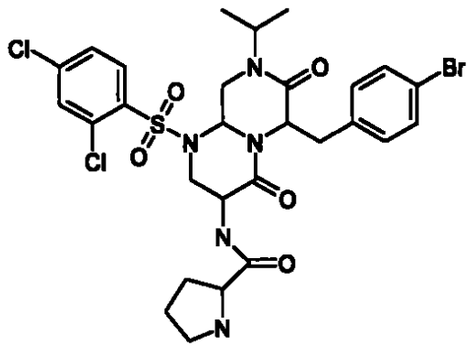


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 698,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 699,1

Ejemplo 148

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida

Estructura:

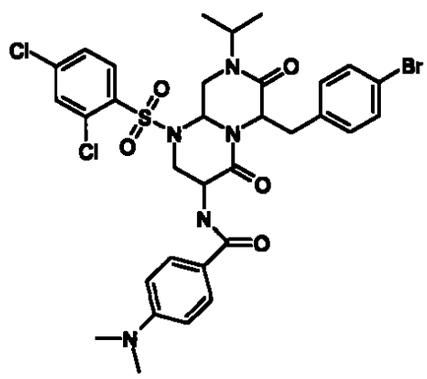


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 699,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 700,2

Ejemplo 149

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

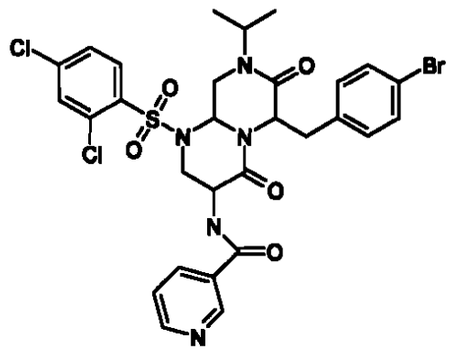


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 749,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 750,10

Ejemplo 150

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]nicotinamida

Estructura:

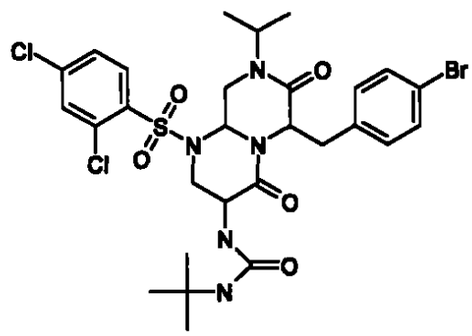


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 50 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 707,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 708,07

Ejemplo 151

1-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-3-terc-butilurea

Estructura:

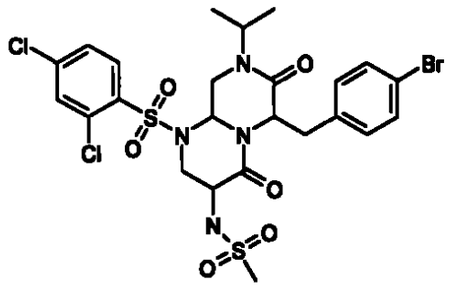


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 701,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 702,0

Ejemplo 152

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

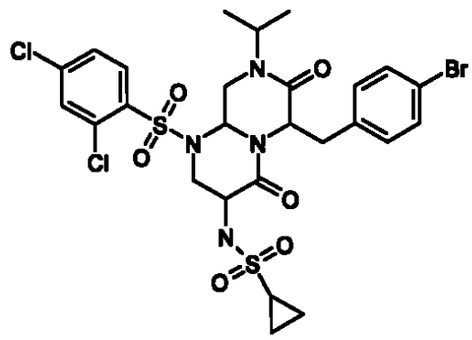


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 679,99 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 681,0

Ejemplo 153

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Estructura:

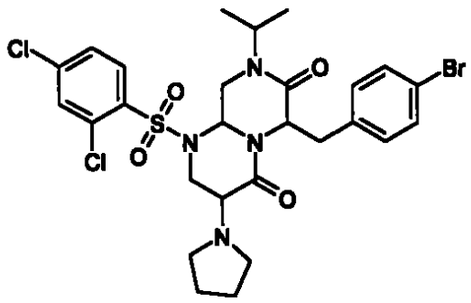


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 706,01 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 707,01

Ejemplo 154

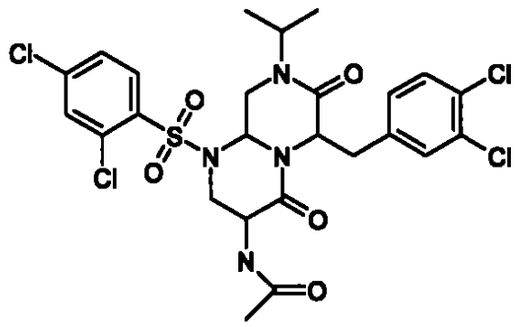
6-(4-Bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 656,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 657,06

Ejemplo 155



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(3,4-diclorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-3,4-Cl2-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 612,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 635,2

b) 2-Amino-3-(3,4-diclorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(3,4-diclorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 390,34 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 391,16

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-[2-(3,4-diclorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil]etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 832,30 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 833,30

d) (2-Amino-1-{2-(3,4-diclorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-(3,4-diclorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,23 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,27

e) [1-{2-(3,4-Diclorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil - carbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(3,4-diclorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 818,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 819,20

f) [6-(3,4-Diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(3,4-diclorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 726,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 727,1

g) 3-Amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 592,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 593,00

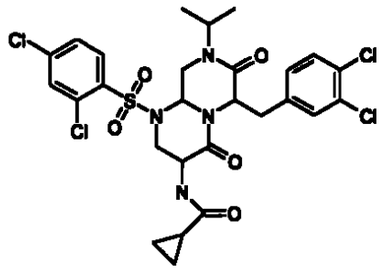
h) N-[6-(3,4-Diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 634,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 635,0

Ejemplo 156

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

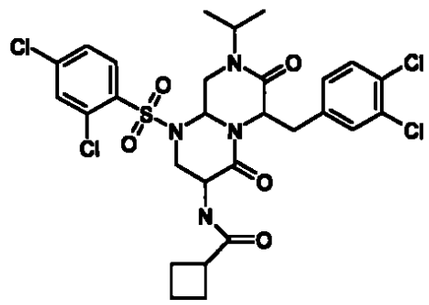


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 660,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 661,0

Ejemplo 157

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

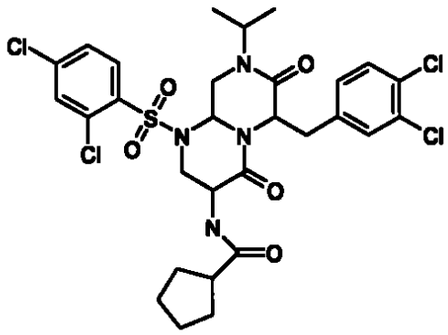


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 674,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 675,05

Ejemplo 158

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

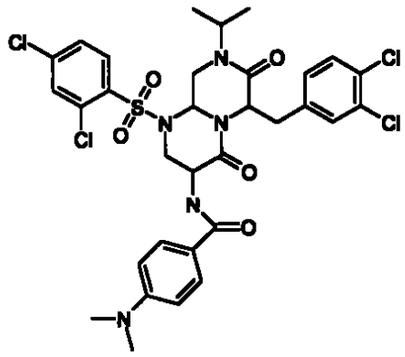


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 688,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 689,09

Ejemplo 159

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

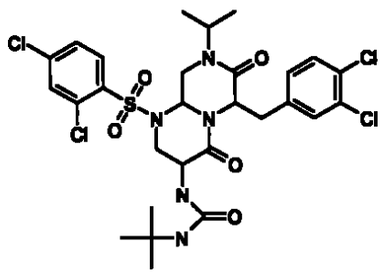


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 739,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 740,0

Ejemplo 160

1-terc-Butil-3-[1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

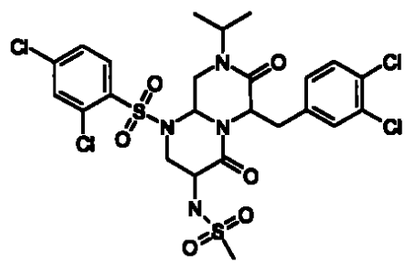


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 691,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 692,0

Ejemplo 161

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

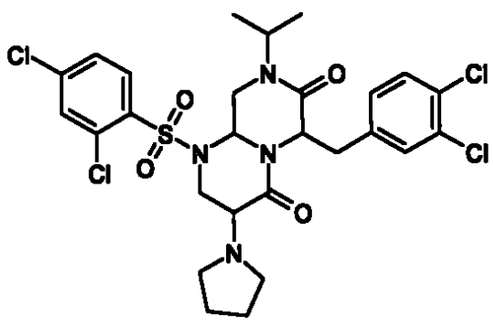


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 670,0 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 670,98

Ejemplo 162

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

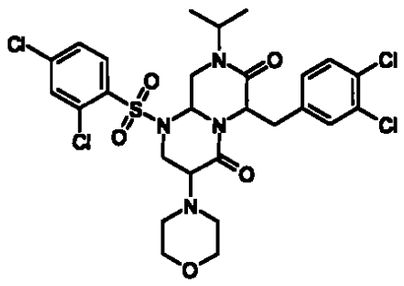


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 646,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 647,05

Ejemplo 163

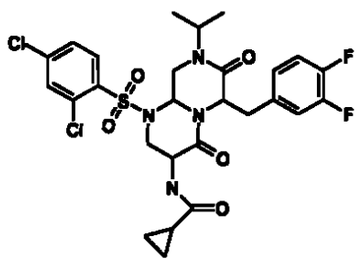
1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropil-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(3,4-diclorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 662,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 663,06

Ejemplo 164



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-3,4-F2-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 580,27 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 603,25

b) 2-Amino-3-(3,4-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 358,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 359,2

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 800,36 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 801,35

d) (2-Amino-1-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 578,29 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 579,31

e) [1-{2-(3,4-Difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 786,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 809,19

f) [6-(3,4-Difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 694,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 695,10

g) 3-Amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 560,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 561,13

h) N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

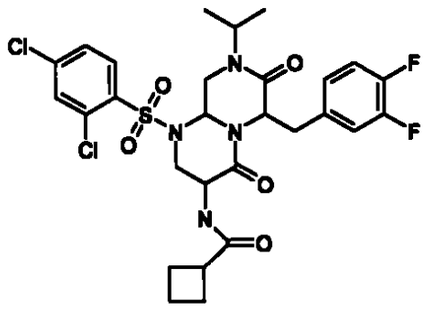
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-

pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 629,18

Ejemplo 165

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

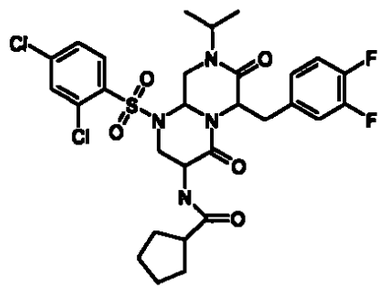


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 642,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 643,21

Ejemplo 166

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

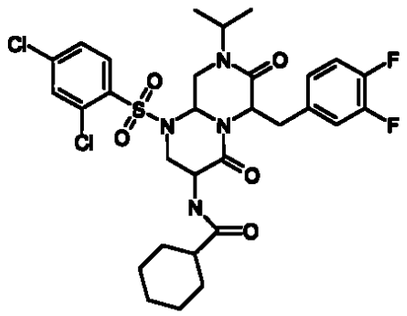


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 656,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 657,21

Ejemplo 167

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclohexanocarboxamida

Estructura:

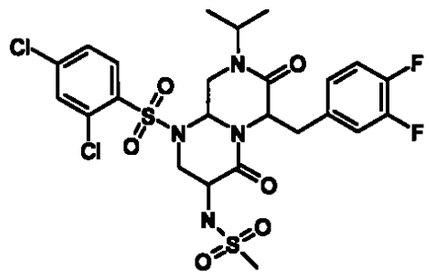


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 32 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 670,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 671,24

Ejemplo 168

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

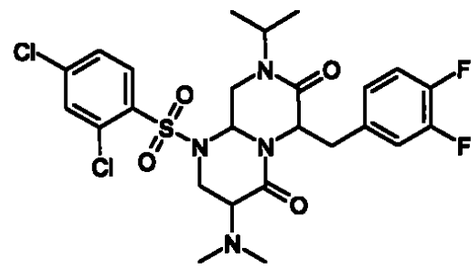


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 638,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 639,02

Ejemplo 169

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-3-dimetilamino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

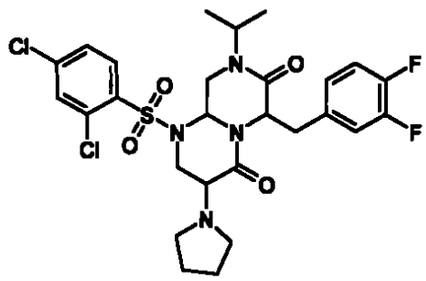


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 588,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 589,10

Ejemplo 170

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

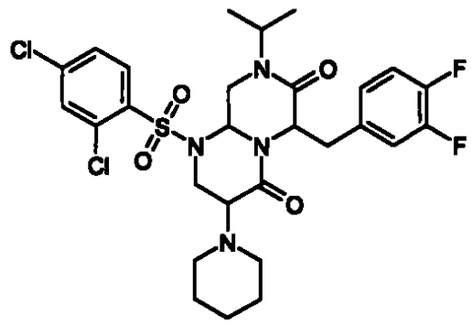


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 614,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 615,10

Ejemplo 171

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



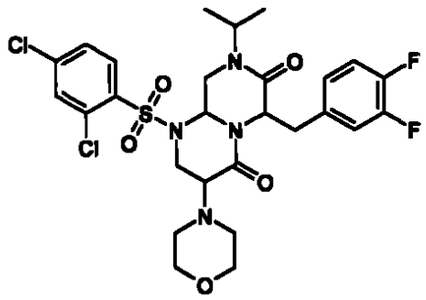
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 629,22

Ejemplo 172

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-8-isopropil-3-morfolin-4-

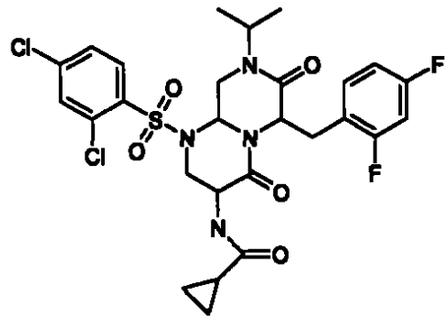
ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 630,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 631,10

Ejemplo 173



a) Ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(2,4-difluorofenil)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21a) partiendo de ácido 2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 285,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 286,05

b) {2-(2,4-Difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}carbamato de alilo.

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21b) partiendo de ácido 2-aliloxicarbonilamino-3-(2,4-difluorofenil)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 442,23 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 443,2

c) 2-Amino-3-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21c) partiendo de {2-(2,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil}carbamato de alilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 358,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 359,2

d) (2-(2,4-Diclorobencenosulfonilamino)-1-{2-(2,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) partiendo de 2-amino-3-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 786,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 787,30

e) [6-(2,4-Difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de (2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-1-{2-(2,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 694,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 695,05

f) 3-Amino-6-(2,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de (2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-1-{2-(2,4-difluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 560,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 561,0

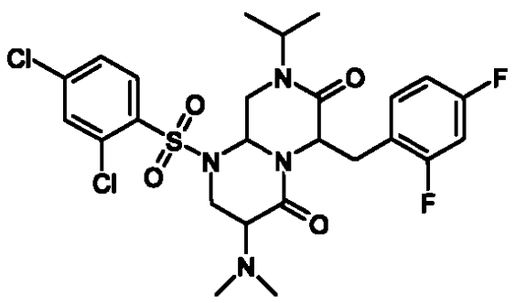
g) N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(2,4-difluorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método A) partiendo de 3-amino-6-(2,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 629,31

Ejemplo 174

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-(2,4-difluorobencil)-3-dimetilamino-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

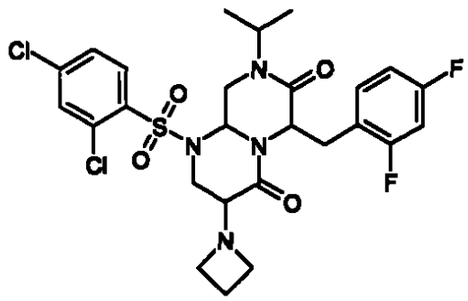


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(2,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 588,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 589,07

Ejemplo 175

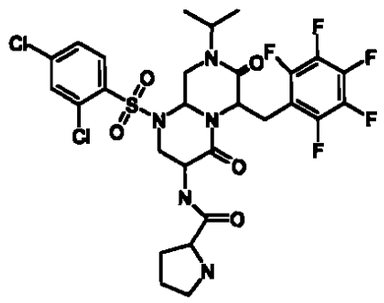
3-Azetidin-1-il-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(2,4-difluorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-6-(2,4-difluorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 600,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 600,81

Ejemplo 176



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-pentafluorofeniletil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-2,3,4,5,6-F5-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 634,25 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 657,17

b) 2-Amino-3-pentafluorofenil-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-pentafluorofeniletil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 412,18 (calculado,

monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 435,17

c) (2-Benciloxicarbonilamino-2-{2-(pentafluorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-pentafluorofenil-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 854,33 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 877,41

d) (2-Amino-1-{2-pentafluorofenil-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de (2-benciloxicarbonilamino-2-{2-pentafluorofenil-1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]etilcarbamoil}etil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 632,26 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 655,24

e) [1-{2-Pentafluorofenil-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-pentafluorofenil-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 840,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 863,18

f) [1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-pentafluorofenilmetil-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) partiendo de (2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-1-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-pentafluorofeniletilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 748,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 749,15

g) 3-Amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) partiendo de [1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-pentafluorofenilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 614,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 615,05

h) N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-pentafluorofenil-metiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida

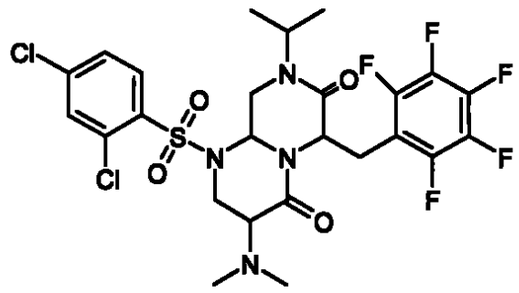
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-

amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 711,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 712,06

Ejemplo 177

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropil-6-pentafluorofenil-metilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

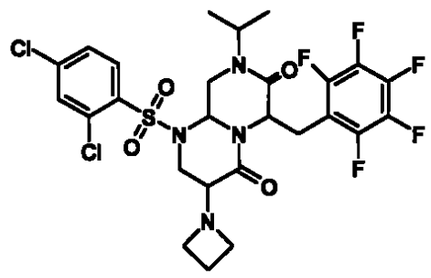


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,09

Ejemplo 178

3-Azetidin-1-il-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenil-metilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

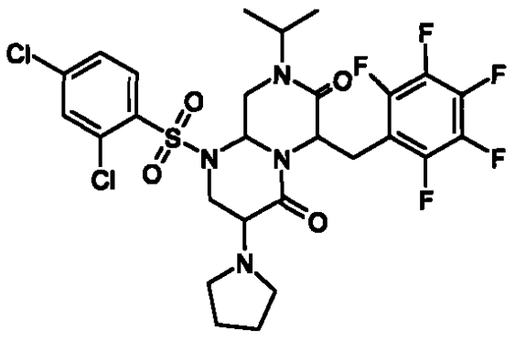


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 654,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 655,1

Ejemplo 179

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

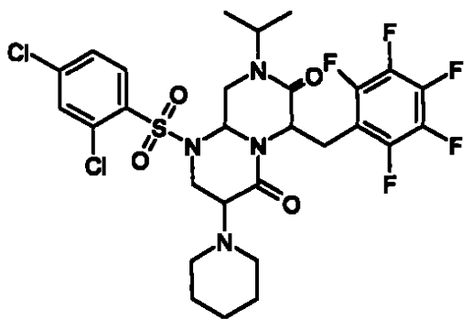


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 668,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 669,11

Ejemplo 180

1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetil-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

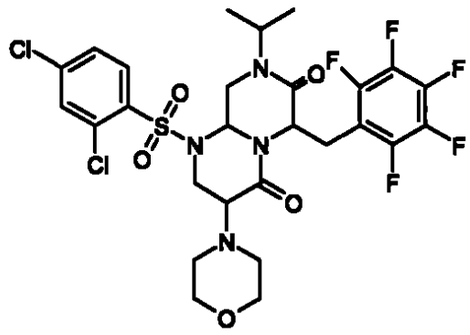


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 682,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 683,09

Ejemplo 181

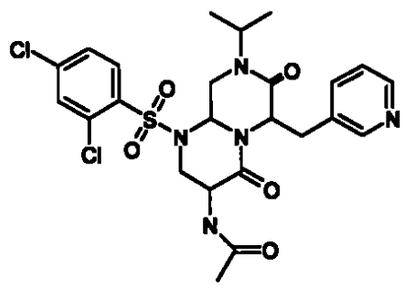
1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-morfolin-4-il-6-pentafluorofenil-metilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-pentafluorofenilmetilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 684,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 685,01

Ejemplo 182



a) {1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-3-iletil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de Fmoc-3-piridilalanina. Se obtiene el producto deseado con PM = 545,29 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 546,24

b) 2-Amino-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-3-piridin-3-ilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de {1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-3-iletil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 323,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 324,22

c) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-3-piridin-3-ilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 765,37 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 766,31

d) (2-Amino-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}etil)-carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 543,31 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 544,4

e) (2-(2,4-Diclorobencenosulfonilamino)-1-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 751,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 752,19.

f) [1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) partiendo de (2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-1-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 659,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 660,10

g) 3-Amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) partiendo de [1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 525,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 526,1

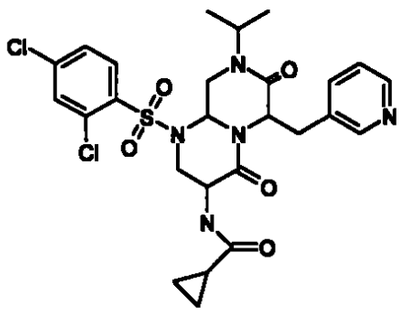
h) N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetil-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 567,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 568,11

Ejemplo 183

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

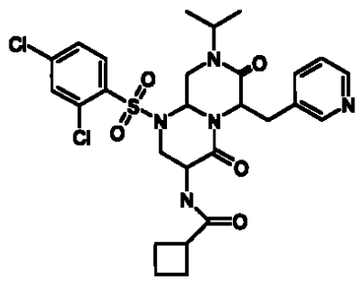


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 593,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 594,13

Ejemplo 184

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

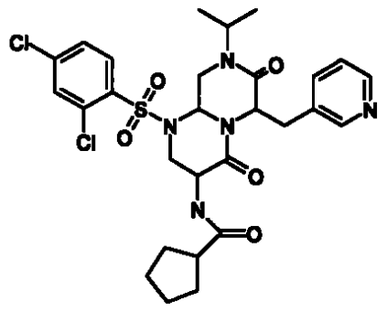


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 607,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 608,15

Ejemplo 185

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

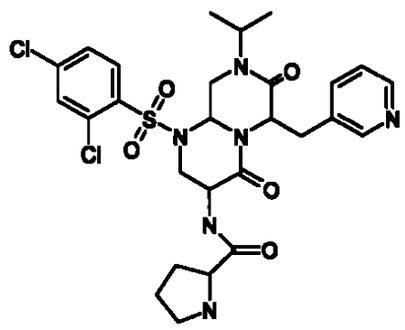


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-1-(2,4-dicloro - bencenosulfonil)-6-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 621,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 622,17

Ejemplo 186

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetilocta-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida

Estructura:

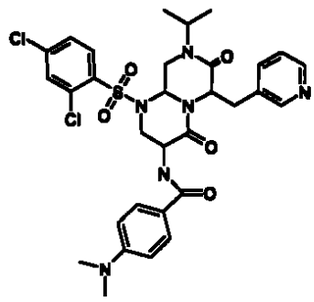


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 622,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 623,14

Ejemplo 187

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-6-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetilocta-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

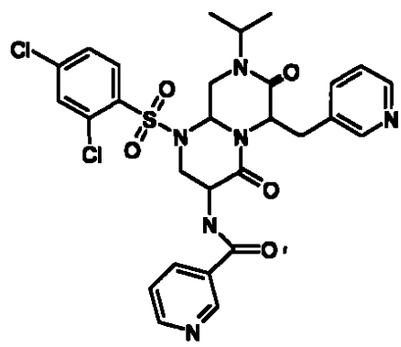


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 672,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 673,18

Ejemplo 188

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]nicotinamida

Estructura:

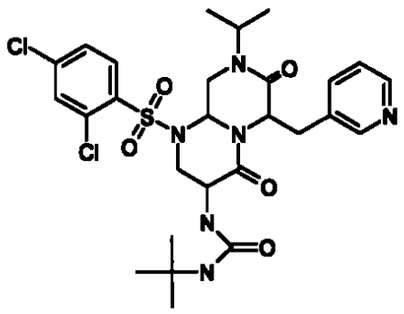


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 50 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 630,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 631,16

Ejemplo 189

1-terc-Butil-3-[1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

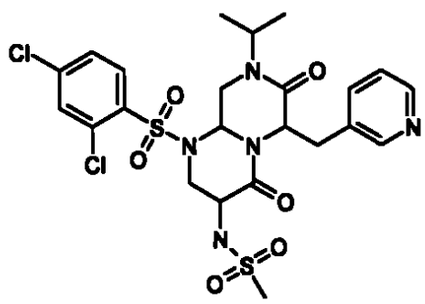


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,1

Ejemplo 190

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

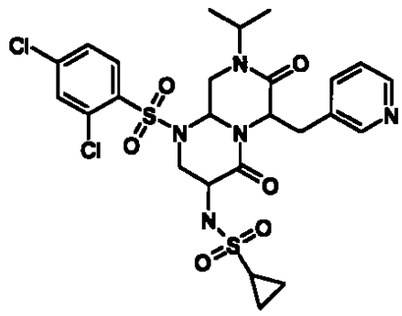


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 603,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 604,06

Ejemplo 191

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Estructura:

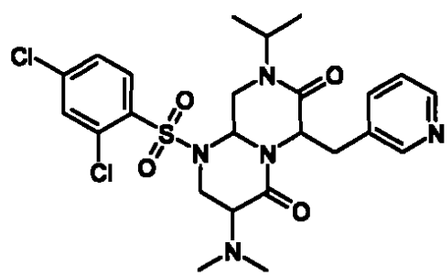


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 629,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 630,09

Ejemplo 192

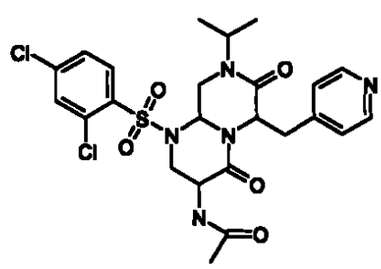
1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-6-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 553,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 554,08

Ejemplo 193



a) {1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-4-iletil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B)

partiendo de Fmoc-4-piridilalanina. Se obtiene el producto deseado con PM = 545,29 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 546,26

b) 2-Amino-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-3-piridin-4-ilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de {1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-4-iletil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo.Se obtiene el producto deseado con PM = 323,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 324,22

c) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-4-iletilcarbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-3-piridin-4-ilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 809,36 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 832,3

d) (2-Amino-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-4-iletilcarbamoil}-etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-4-iletilcarbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 543,31 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 544,4

e) (2-(2,4-Diclorobencenosulfonilamino)-1-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]-2-piridin-4-iletilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-4-iletilcarbamoil}-etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 751,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 752,19.

f) [1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de (2-(2,4-dicloro-bencenosulfonilamino)-1-{1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]-2-piridin-4-iletilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 659,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 660,17

g) 3-Amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-

ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 525,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 526,10

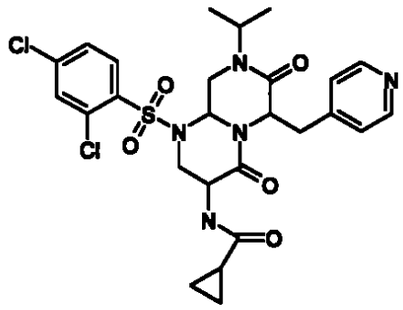
h) N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 567,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 568,13

Ejemplo 194

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

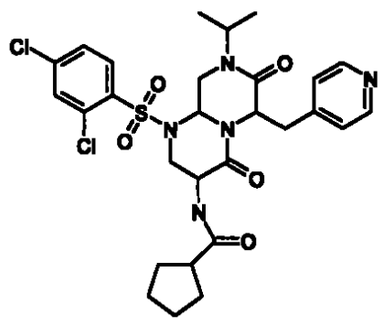


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 593,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 594,13

Ejemplo 195

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:



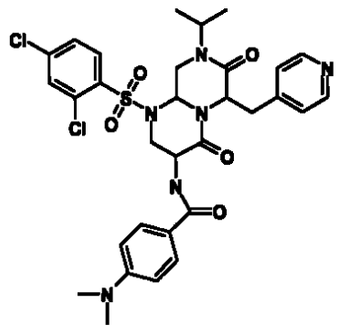
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-

amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 621,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 622,17

Ejemplo 196

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

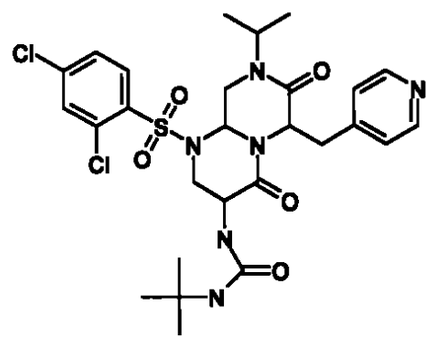


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 672,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 673,2

Ejemplo 197

1-terc-Butil-3-[1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

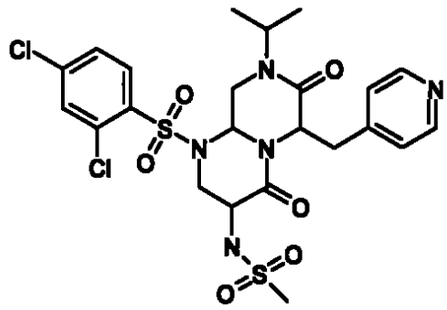


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,2

Ejemplo 198

N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

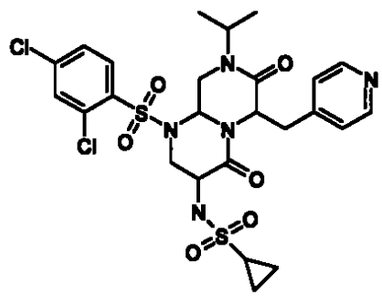


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 603,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 604,08

Ejemplo 199

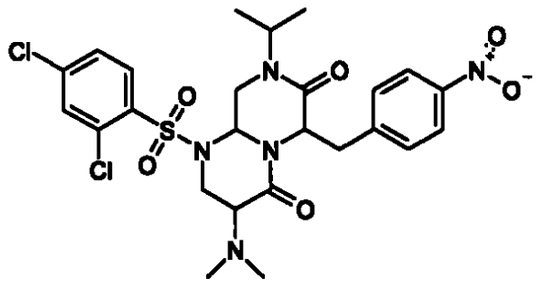
N-[1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-6-piridin-4-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 629,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 630,06

Ejemplo 200



a) [1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-nitrofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-4-nitro-Phe-OH. Se obtiene el producto deseado con PM = 589,28 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 590,3

b) 2-Amino-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-3-(4-nitrofenil)propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-nitrofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo.

c) [1-[1-[(2,2-Dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-3-(4-nitrofenil)propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 765,37 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 766,31

d) {2-Amino-1-[1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-nitrofenil)etil-carbamoil]etil}carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de 1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-piridin-4-iletilcarbamoil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 587,68 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M-OEt): 542

e) {2-(2,4-Diclorobencenosulfonilamino)-1-[1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]etil}carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de {2-amino-1-[1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]-2-(4-nitrofenil)etil-carbamoil]etil}carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 795,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 818,21

f) [1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de {2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-1-[1-[(2,2-dietoxietil)isopropil-carbamoil]-2-(4-nitrofenil)etilcarbamoil]etil}carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 703,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 704,1

g) 3-Amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

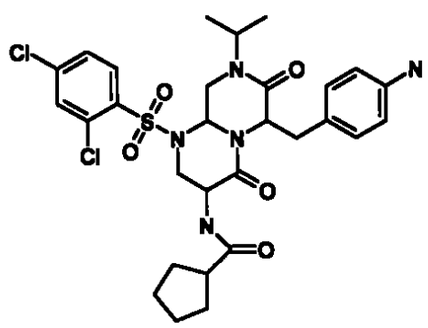
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 525,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 526,10

h) 1-(2,4-Diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Se añadieron 0,15 ml de ácido acético y después 0,15 ml de formaldehído (37% en H_2O) y 1 ml de cianoborohidruro sódico (1 M en THF) a una solución de 100 mg (0,17 mmol) de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona en 5 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Después se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en 12 g de SiO_2 (elución con acetato de etilo/metanol, gradiente de 0-5% de metanol). Se obtuvieron 25 mg de la dimetilamina. La amina se trató con 1 ml de HCl 1 M en éter etílico. La mezcla se concentró a vacío. Se obtuvieron 35 mg de la sal de HCl de la dimetilamina en forma de un sólido blanco. CL/EM PM = 597,12 (calculado, monoisotópico) valor medido de (M^+H) = 598,12

Ejemplo 201

N-[6-(4-Aminobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida



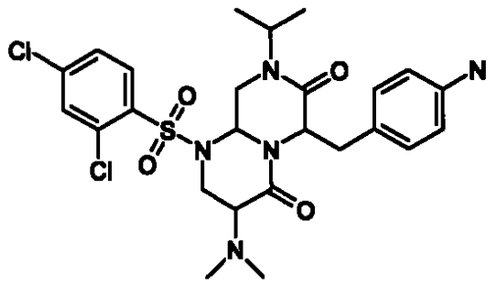
La 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 31

para dar la ciclopentanocarboxamida. Esta última se hizo reaccionar otra vez de la siguiente forma:

Se añadieron 71 mg (0,3 mmol) de cloruro de estaño (II) a una solución de 50 mg (0,07 mmol) de N-[1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida (Ejemplo 200) en 3 ml de etanol. La mezcla se calentó a 100°C en un horno de microondas durante 5 min y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a vacío. Después se cromatografió en 4 g de SiO2 (elución con acetato de etilo/heptano, gradiente de 0–100% de acetato de etilo). Se obtuvieron 25 mg de la anilina deseada en forma de un aceite. CL/EM PM (calculado, monoisotópico) = 635,17 y valor medido de (M^+H) = 636,14.

Ejemplo 202

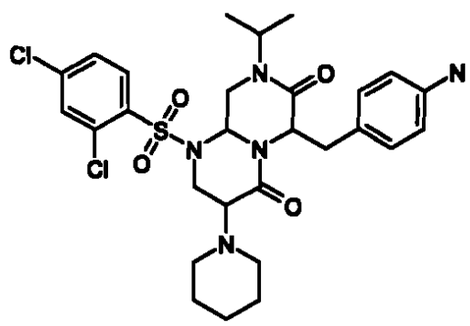
6-(4-Aminobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona



El Ejemplo 202 se redujo de forma análoga al Ejemplo 201 partiendo del compuesto 1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 587,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 588,1

Ejemplo 203

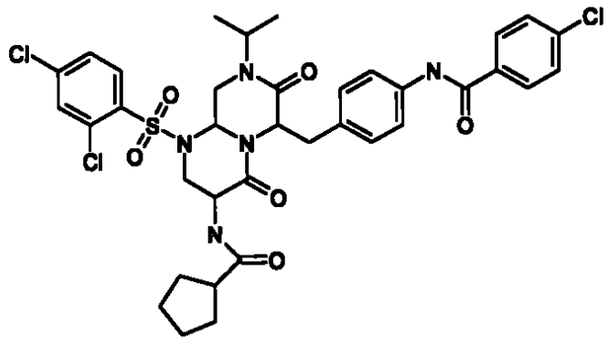
6-(4-Aminobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-piperidin-1-ilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona para dar el correspondiente derivado de piperidina. La posterior reducción del grupo nitro se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 201. Se obtiene el producto deseado con PM = 607,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 608,2

Ejemplo 204

4-Cloro-N-{4-[3-(ciclopentanocarbonilamino)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-6-ilmetil]fenil}benzamida



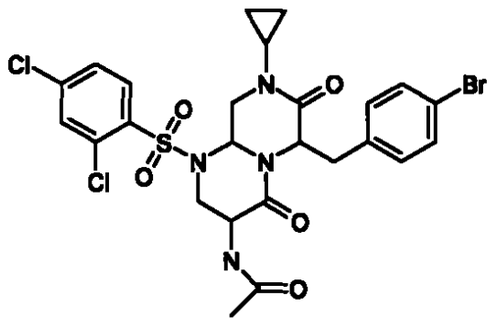
Se añadieron 5 mg (0,04 mmol) de diisopropiletilamina y después 7 mg (0,04 mmol) de cloruro de 4-clorobenzoilo a una solución de 25 mg (0,03 mmol) de [6-(4-aminobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo en 1 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en 8 g de SiO_2 (elución con acetato de etilo/heptano, gradiente de 0–100% de acetato de etilo). Se obtuvieron 28,5 mg de amida en forma de un aceite. Este compuesto se usó directamente en la siguiente etapa.

Se añadieron 28 mg (0,14 mmol) de TMSI a una solución de 28,5 mg (0,03 mmol) del Cbz-carbamato mencionado en 2 ml de acetonitrilo a 0°C. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche, se concentró a vacío, se diluyó con metanol y se filtró a través de un cartucho de SCX (5 g) (elución con 5 ml de metanol y después con 15 ml de amoniaco en metanol 7 N). Se obtuvieron 18 mg de la amina deseada en forma de un aceite marrón. Este compuesto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se añadieron 3 mg (0,02 mmol) de DIEA y después 2,7 mg (0,02 mmol) de cloruro de ciclopentanocarbonilo a una solución de 18 mg (0,02 mmol) del compuesto desbloqueado en 1 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la

noche y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 2 ml de acetato de etilo, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Después se cromatografió en 4 g de SiO_2 (elución con acetato de etilo/heptano, gradiente de 0–100% de acetato de etilo). Se obtuvieron 11 mg de la amida deseada en forma de un aceite. CL/EM PM = 773,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M^+H) = 774,12

Ejemplo 205



a) Ciclopropil(2,2-dietoxietil)amina

Una solución de 2,36 g (12 mmol) del dietilacetal del 2-bromoacetaldehído y 4,94 g (86,6 mmol) de ciclopropilamina se calentó en un recipiente cerrado a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 75 ml de éter y se lavó con NaOH acuoso al 5%, seguido de agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se destiló a vacío (130°C–140°C). Se obtuvieron 2,01 g del compuesto deseado. CL/EM M^+H = 173

b) [1-[Ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-4-Br-Phe-OH y ciclopropil(2,2-dietoxietil)amina. Se obtiene el producto deseado con PM = 629,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 643,16

c) 2-Amino-3-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-N-(2,2-dietoxietil)propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-(4-bromofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 398,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 399,11

d) [1-[2-(4-Bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B)

partiendo de 2-amino-3-(4-bromofenil)-N-ciclopropil-N-(2,2-dietoxietil)propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 840,27 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 863,23

e) (2-Amino-1-{2-(4-bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo.

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de [1-{2-(4-bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 618,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 619,2

f) [1-{2-(4-Bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(4-bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 826,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 849,14.

g) [6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo.

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(4-bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 734,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 735,02

h) 3-Amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 600,0 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 600,99

i) N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

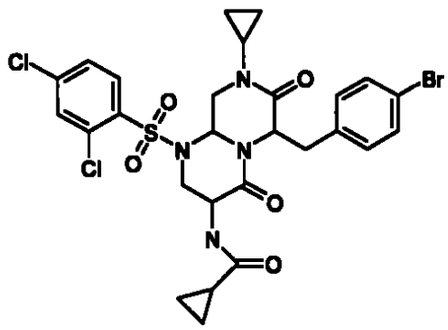
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 642,01 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 643,02

Ejemplo 206

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxoocta-

hidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

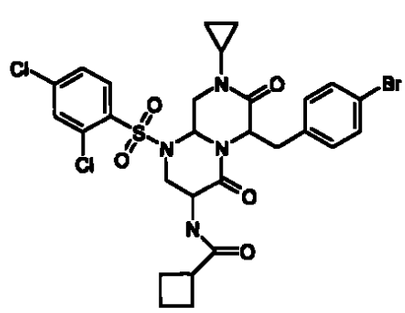


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 668,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 669,04

Ejemplo 207

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

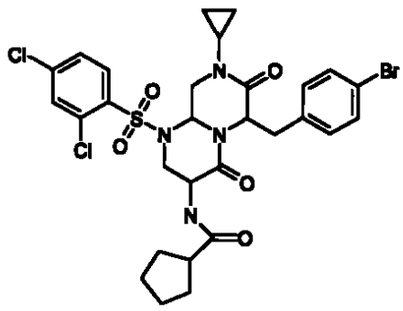


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 682,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 683,06

Ejemplo 208

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

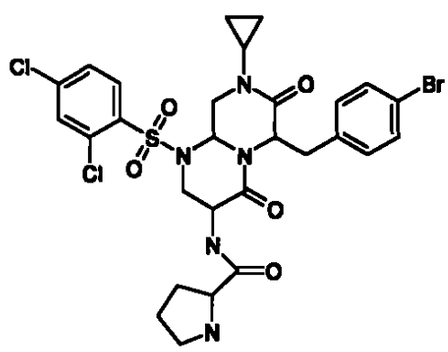


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 696,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 697,08

Ejemplo 209

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida

Estructura:

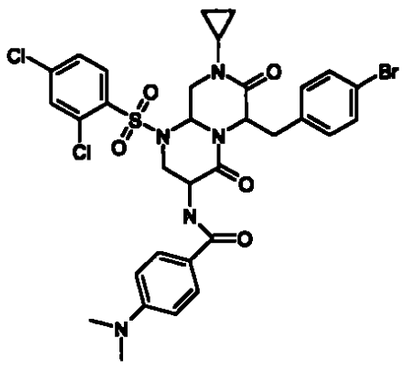


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 697,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 698,02

Ejemplo 210

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

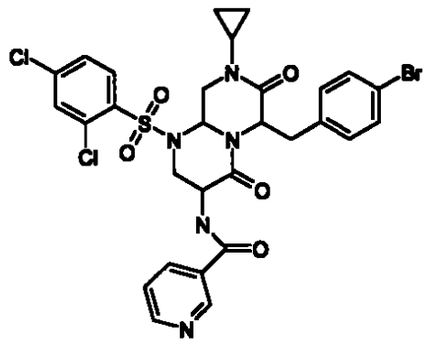


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 47 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 747,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 748,08

Ejemplo 211

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]nicotinamida

Estructura:

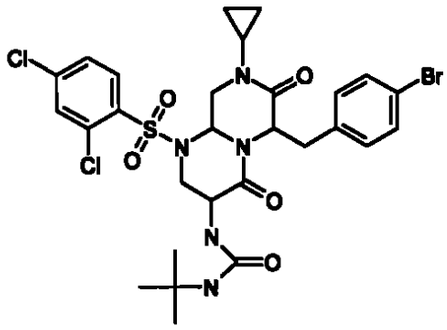


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 50 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 705,02 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 706,06

Ejemplo 212

1-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-3-terc-butilurea

Estructura:

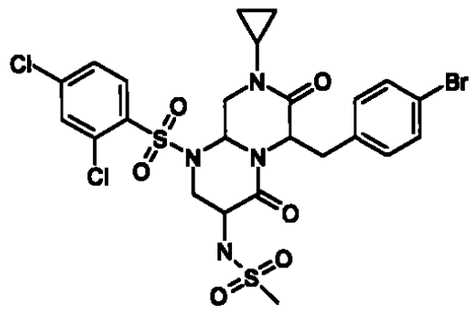


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 699,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 700,09

Ejemplo 213

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

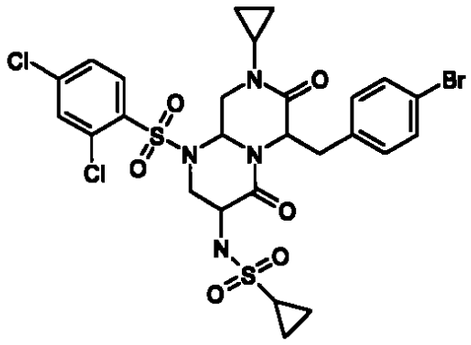


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 677,98 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 679,0

Ejemplo 214

N-[6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Estructura:

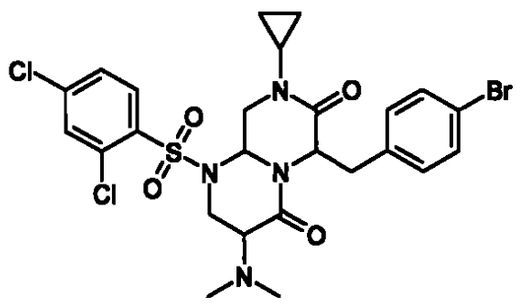


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 703,99 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 705,01

Ejemplo 215

6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

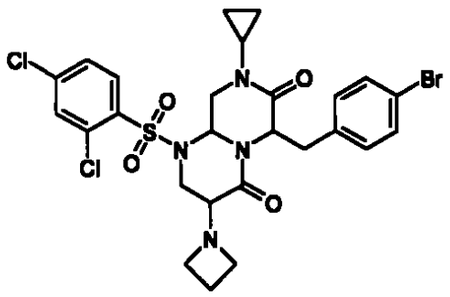


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 629,04

Ejemplo 216

3-Azetidin-1-il-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

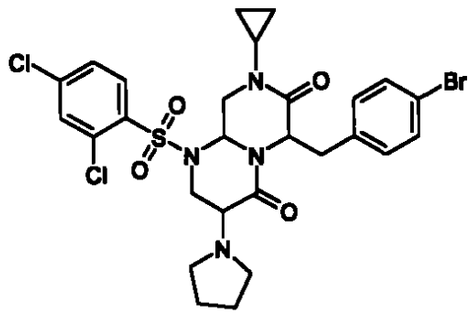


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 636,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 637,1

Ejemplo 217

6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

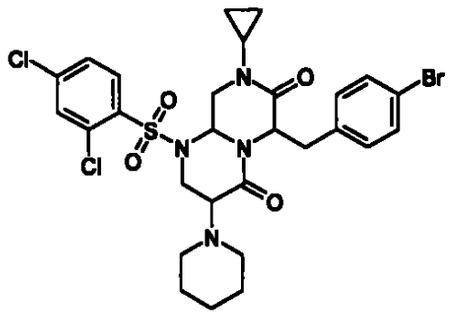


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 654,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 655,04

Ejemplo 218

6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

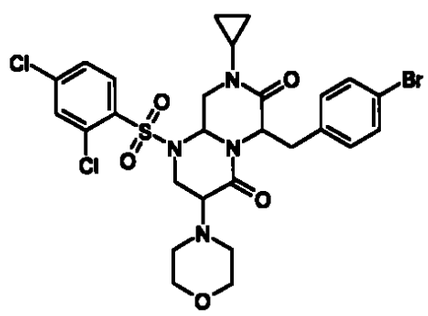


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 668,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 669,08

Ejemplo 219

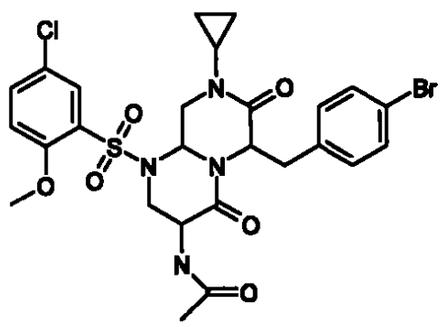
6-(4-Bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 670,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 670,97

Ejemplo 220



a) [1-{2-(4-Bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(5-

cloro-2-metoxibencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2- amino-1-{2-(4-bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 822,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 845,19

b) [6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(4-bromofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 730,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 731,09

c) 3-Amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 596,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 597,04

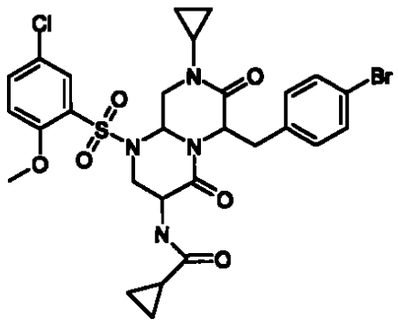
d) N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 638,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 639,11

Ejemplo 221

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

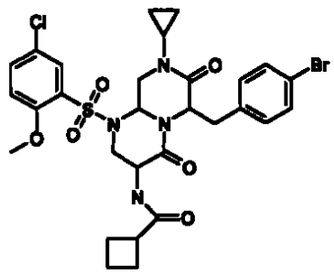


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 664,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 665,13

Ejemplo 222

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

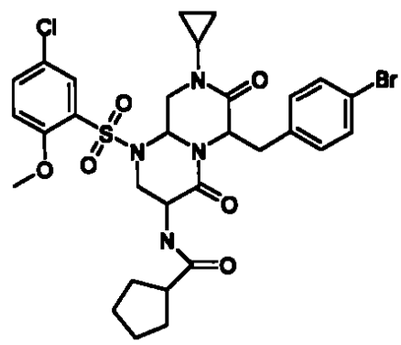


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 678,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 679,15

Ejemplo 223

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

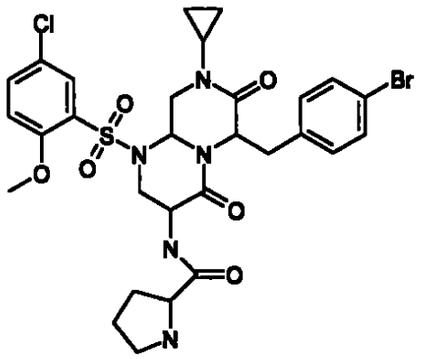


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 692,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 693,16

Ejemplo 224

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida

Estructura:

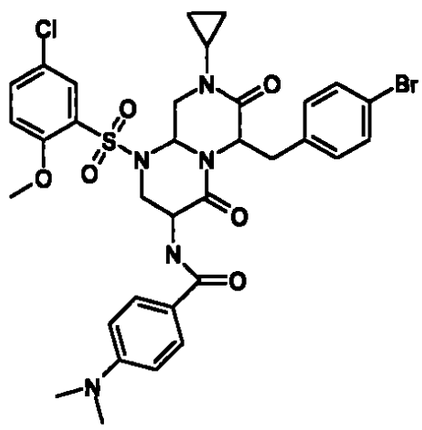


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 693,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 694,06

Ejemplo 225

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

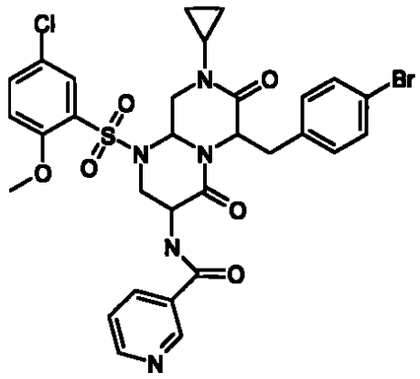


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 743,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 744,17

Ejemplo 226

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]nicotinamida

Estructura:

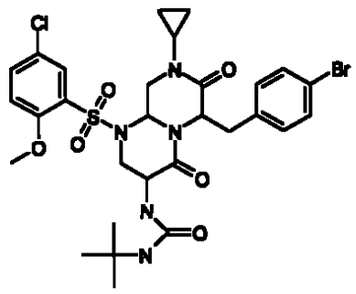


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 50 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 701,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 702,08

Ejemplo 227

1-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-3-terc-butilurea

Estructura:

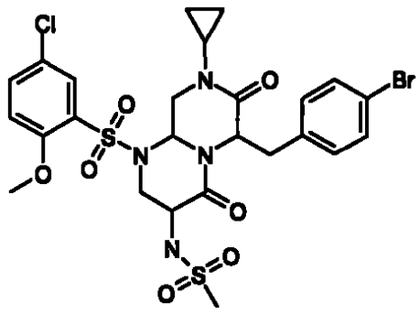


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 695,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 696,17

Ejemplo 228

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

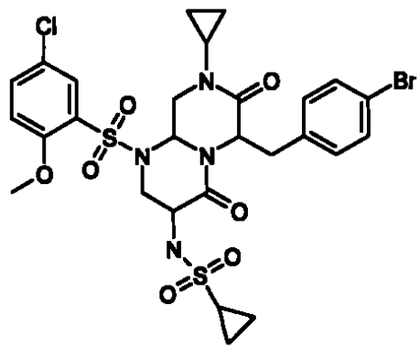


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 674,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 675,08

Ejemplo 229

N-[6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Estructura:

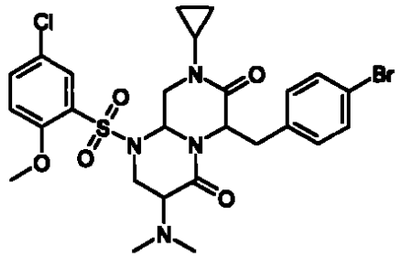


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 700,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 701,1

Ejemplo 230

6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-3-dimetil-aminohexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

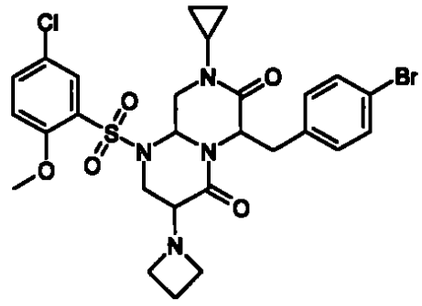


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 743,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 744,17

Ejemplo 231

3-Azetidin-1-il-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

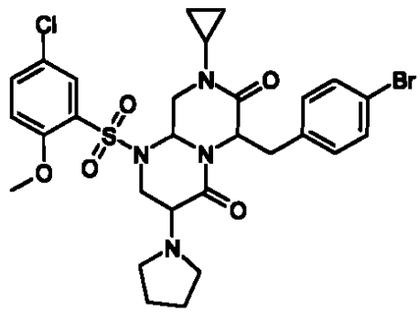


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 640,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641,0

Ejemplo 232

6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

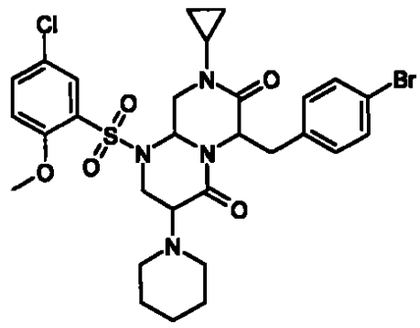


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 650,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 651,07

Ejemplo 233

6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

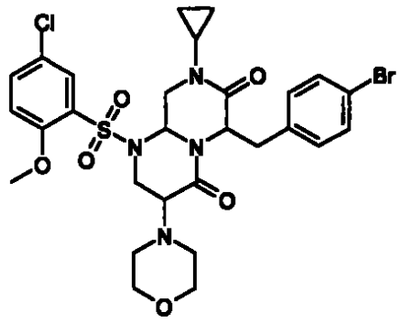


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 664,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 665,12

Ejemplo 234

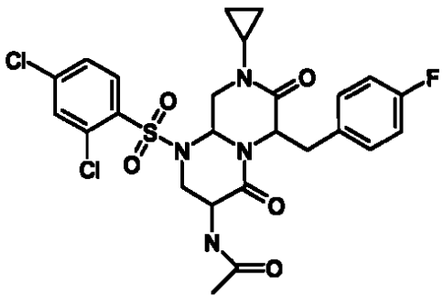
6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropil-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 666,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 667,02

Ejemplo 235



a) [6-(4-Fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 66a. Se obtiene el producto deseado con PM = 689,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 690,10

b) 3-Amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 66b) partiendo de [6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 540,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 541,06

c) N-[6-(4-Fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

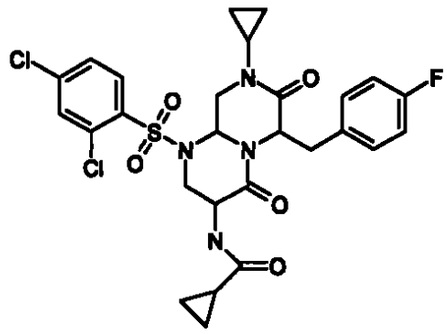
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 582,09

(calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 583,10

Ejemplo 236

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

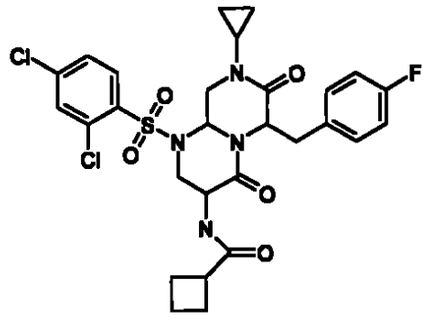


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 608,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 609,11

Ejemplo 237

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

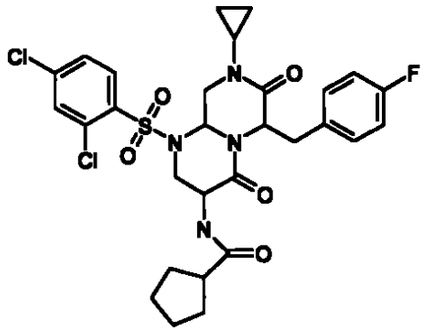


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 622,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 623,13

Ejemplo 238

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

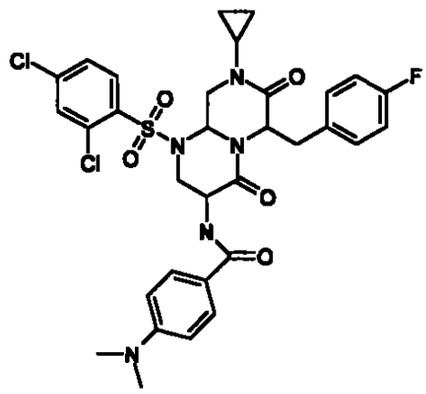


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 636,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 637,14

Ejemplo 239

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

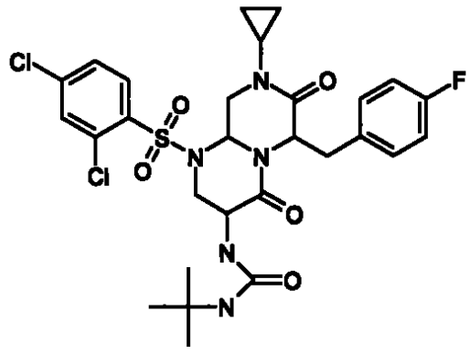


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 687,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 688,15

Ejemplo 240

1-terc-Butil-3-[8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

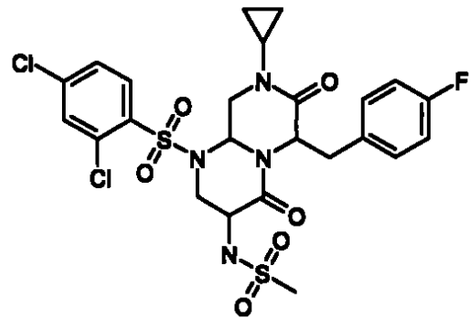


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 639,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 640,18

Ejemplo 241

N-[8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

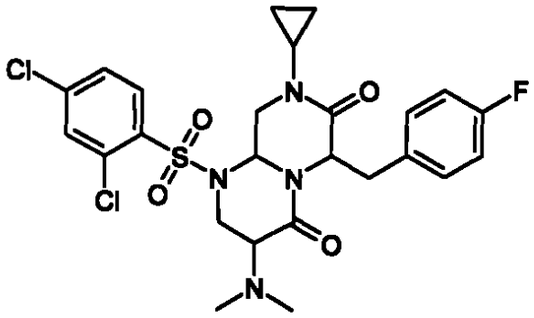


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 618,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 619,08

Ejemplo 242

8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-6-(4-fluorobencil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

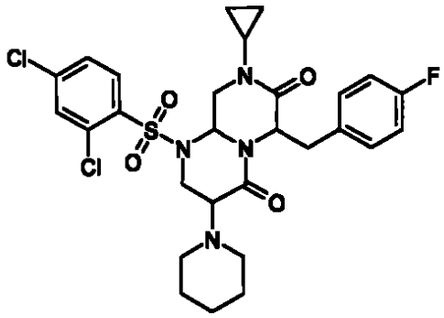


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 568,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 569,12

Ejemplo 243

8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

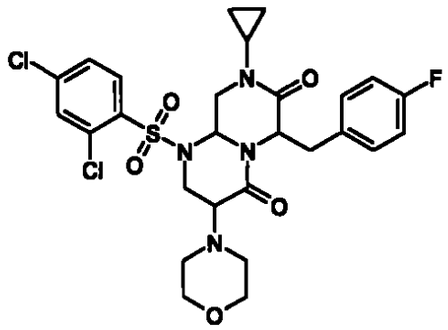


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 608,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 609,14

Ejemplo 244

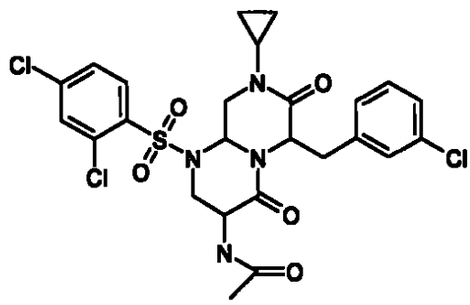
8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-fluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,1

Ejemplo 245



a) [6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 66a). Se obtiene el producto deseado con PM = 690,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 691,0

b) 3-Amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 66b) partiendo de [6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 556,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 557,04

c) N-[6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

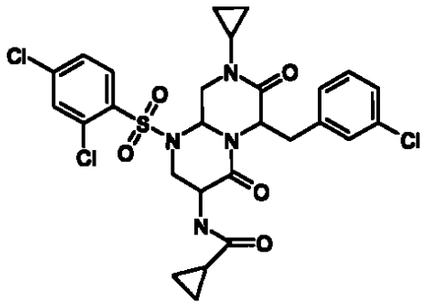
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 598,06

(calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 599,0

Ejemplo 246

N-[6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

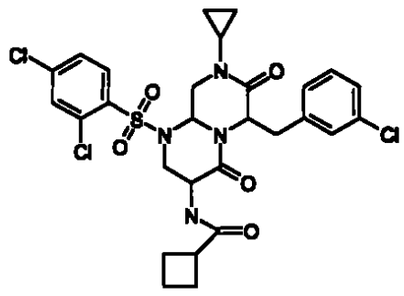


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,0

Ejemplo 247

N-[6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

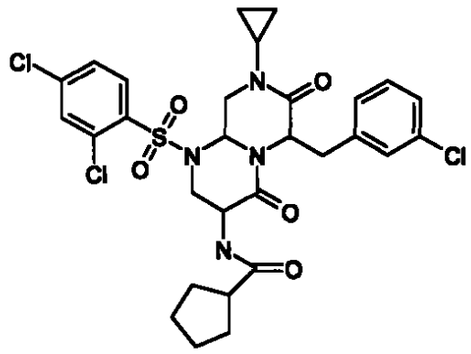


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 638,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 639,08

Ejemplo 248

N-[6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

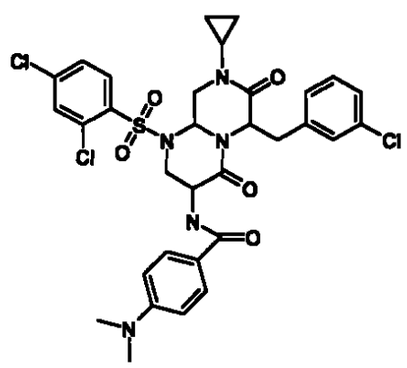


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 652,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 653,0

Ejemplo 249

N-[6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

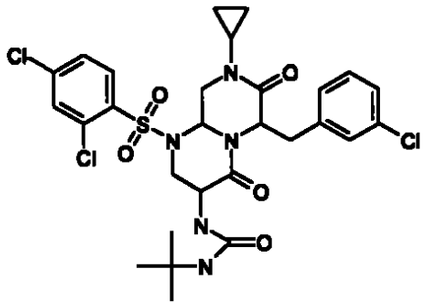


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 703,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 704,0

Ejemplo 250

1-terc-Butil-3-[6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

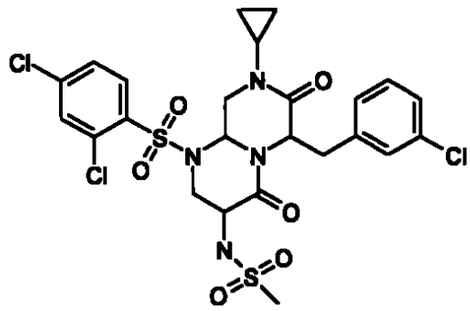


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 655,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)+: 656,11

Ejemplo 251

N-[6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

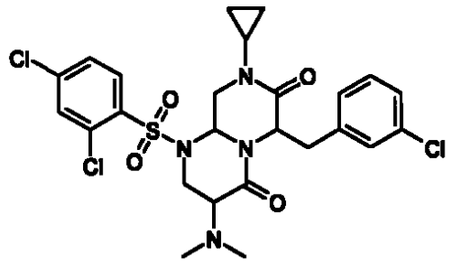


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 634,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 635,0

Ejemplo 252

6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

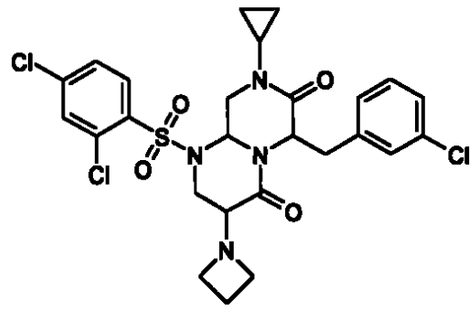


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 584,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 585,1

Ejemplo 253

3-Azetidin-1-il-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

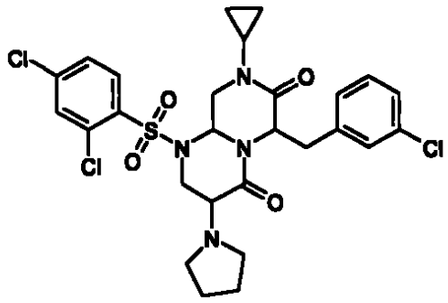


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 73 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 596,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 597,07

Ejemplo 254

6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-pirrolidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

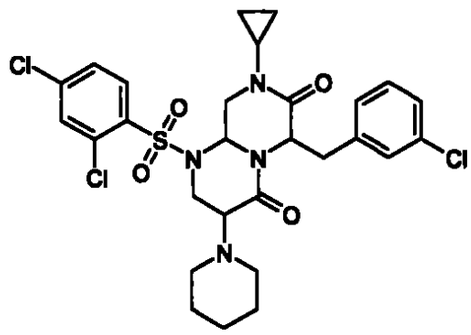


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 74 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 610,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 611,09

Ejemplo 255

6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-piperidin-1-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

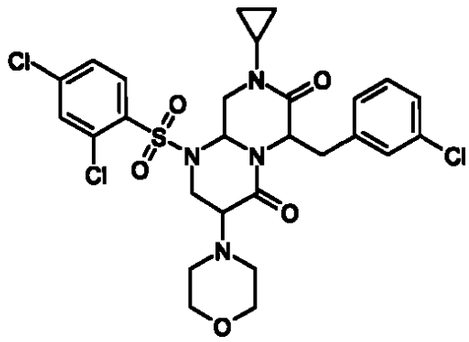


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 59 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 624,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 625,11

Ejemplo 256

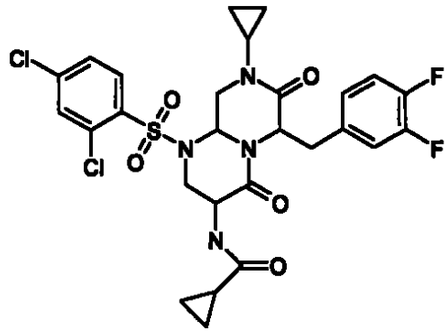
6-(3-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(3-clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 626,09 (calculado, *monoisotópico*); *valor medido de* $(M+H)^+$: 627,09

Ejemplo 257



a) [1-[Ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de N-Fmoc-3,4-F2-Phe-OH y ciclopropil(2,2-dietoxietil)amina. Se obtiene el producto deseado con PM = 578,26 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 579,3

b) 2-Amino-3-(3,4-difluorofenil)-N-ciclopropil-N-(2,2-dietoxietil)propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de [1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-(3,4-difluorofenil)etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 356,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 357,23

c) [1-[2-(3,4-Difluorofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-N-ciclopropil-N-(2,2-dietoxietil)propionamida.

Se obtiene el producto deseado con PM = 798,34 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 821,35

d) (2-Amino-1-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo.

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de [1-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etil-carbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 576,28 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 599,27

f) [1-{2-(3,4-Difluorofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-etilcarbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 784,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 807,18.

e) [6-(3,4-Difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{2-(3,4-difluorofenil)-1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etil-carbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 692,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 693,0

f) 3-Amino-6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 558,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 559,05

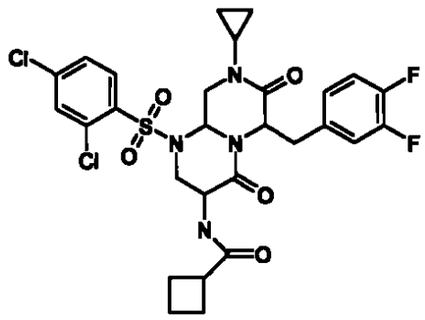
g) N-[6-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 626,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 627,18

Ejemplo 258

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

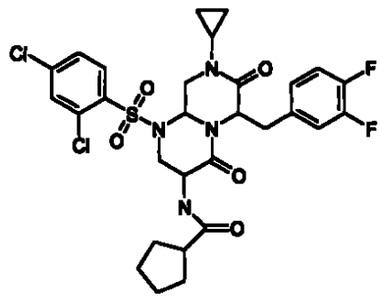


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 640,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641,1

Ejemplo 259

N-[8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

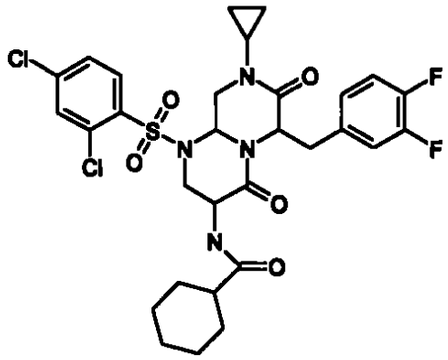


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 654,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 655,21

Ejemplo 260

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclohexanocarboxamida

Estructura:

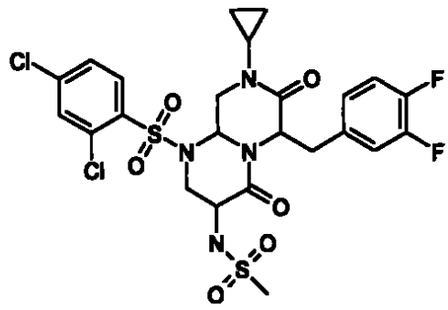


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 32 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 668,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 669,22

Ejemplo 261

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

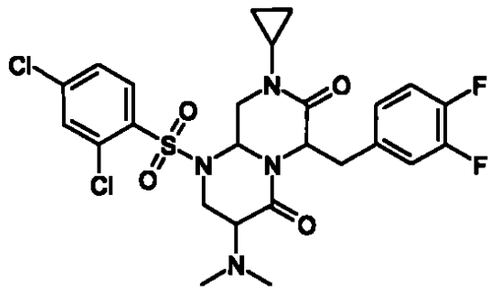


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 636,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 637,07

Ejemplo 262

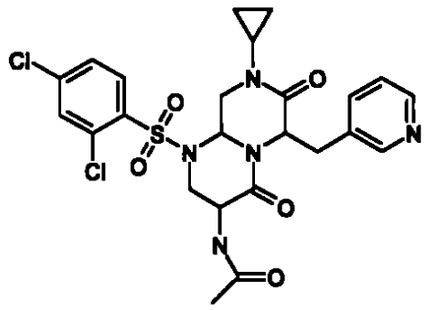
8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-(3,4-difluorobencil)-3-dimetilaminohexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(3,4-difluorobencil)-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 586,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 587,10

Ejemplo 263



a) {1-[Ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-il-etil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29a) (Método B) partiendo de Fmoc-PAL-OH y ciclopropil(2,2-dietoxietil)amina. Se obtiene el producto deseado con PM = 543,27 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 544,21

b) 2-Amino-N-ciclopropil-N-(2,2-dietoxietil)-3-piridin-3-ilpropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29b) (Método B) partiendo de {1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-il-etil}carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 321,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 322,20

c) [1-{1-[Ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29c) (Método B) partiendo de 2-amino-N-ciclopropil-N-(2,2-dietoxietil)-3-piridin-3-ilpropionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 798,34 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 821,35

d) (2-Amino-1-{1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-

etil)carbamato de bencilo.

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29d) (Método B) partiendo de [1-{1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 541,29 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 542,30

e) [1-{1-[Ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se llevó a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de (2-amino-1-{1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-iletil-carbamoil}etil)carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 626,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 649,14.

f) [8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetil-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-{1-[ciclopropil(2,2-dietoxietil)carbamoil]-2-piridin-3-iletilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 657,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 658,11

g) 3-Amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexa-hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 523,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 524,09

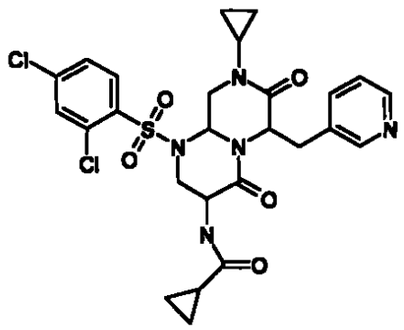
h) N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetil-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 565,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 566,10

Ejemplo 264

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

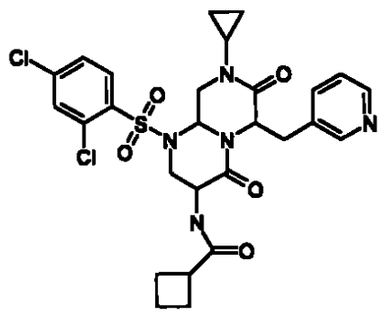


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 591,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 592,09

Ejemplo 265

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

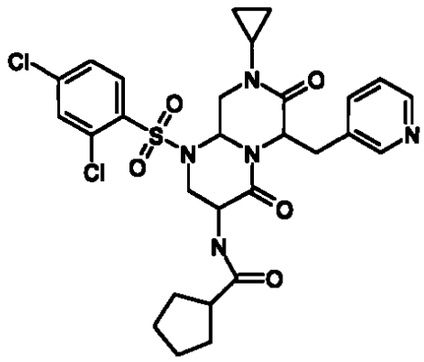


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 605,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 606,12

Ejemplo 266

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida

Estructura:

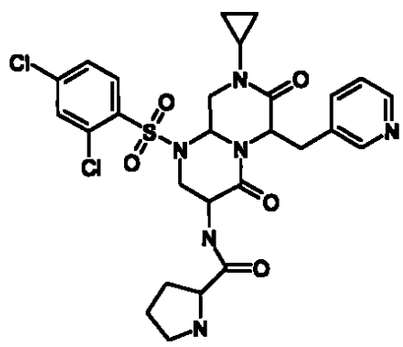


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 619,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 620,14

Ejemplo 267

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida

Estructura:

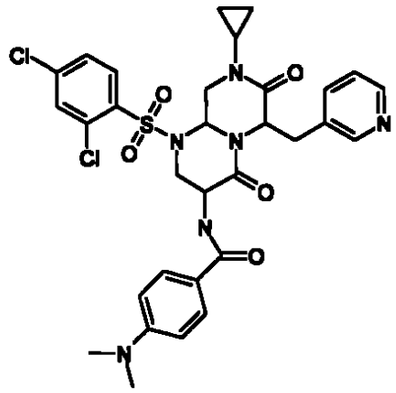


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 620,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 621,12

Ejemplo 268

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-4-dimetilaminobenzamida

Estructura:

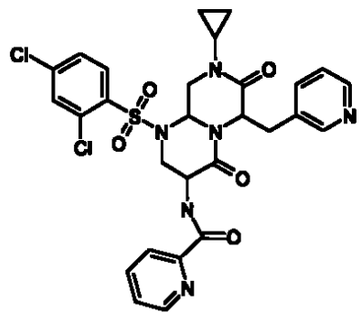


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 25 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 670,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 671,16

Ejemplo 269

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]piridina-2-carboxamida

Estructura:

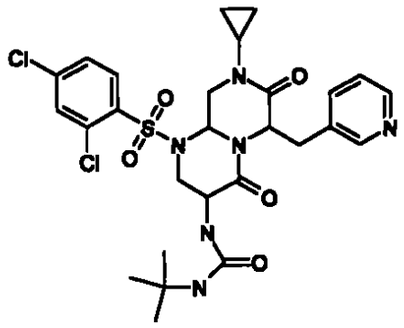


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 49 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 629,14

Ejemplo 270

1-terc-Butil-3-[8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:

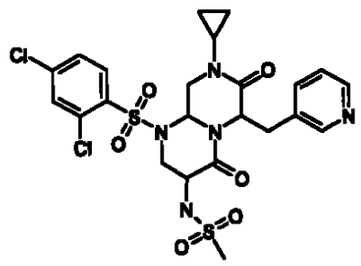


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 622,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 623,16

Ejemplo 271

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

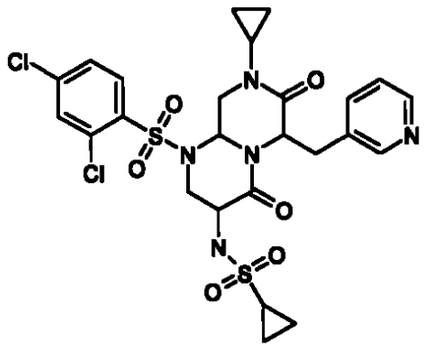


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 601,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 602,06

Ejemplo 272

N-[8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-6-piridin-3-ilmetiloctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanosulfonamida

Estructura:

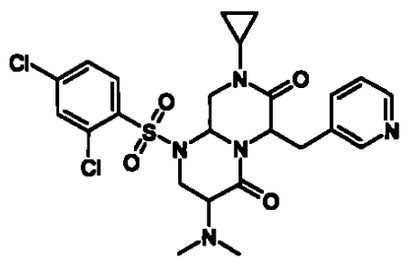


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 27 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 627,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 628,09

Ejemplo 273

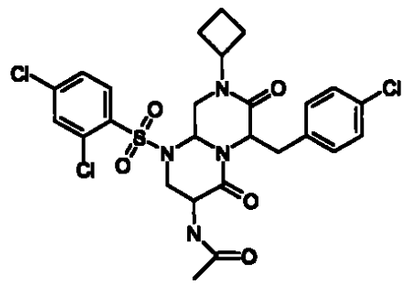
8-Ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-6-piridin-3-ilmetil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-8-ciclopropil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-6-piridin-3-ilmetilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 551,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 552,14

Ejemplo 274



a) Ciclobutil(2,2-dietoxietil)amina

Se calentó una solución de 1,75 ml (11,65 mmol) de 1-bromo-2,2-dietoxietano y

2 ml (23,3 mmol) de ciclobutilamina a 80°C en un recipiente cerrado toda la noche. La mezcla de reacción se mezcló con NaOH al 40% (en H_2O) y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se obtuvieron 2,39 g de sustancia en forma de un líquido naranja.

b) 2-Amino-3-(4-clorofenil)-N-ciclobutil-N-(2,2-dietoxietil)propionamida

Se disolvió una solución de 1,0 g (2,37 mmol) de Fmoc-Phe(4-Cl)-OH y 489 mg (2,61 mmol) de la amina ciclobutil(2,2-dietoxietil)amina en 9,5 ml de dimetilformamida. Se añadieron 722 mg (2,61 mmol) de DMTMM a esta solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se cromatografió en 40 g de SiO_2 (elución con EtOAc/heptano, gradiente de 10–70%). Se obtuvieron 890 mg de la sustancia en forma de una espuma blanca. CL/EM M^+ = 591, valor medido de (M^+Na) = 613 y M-OEt = 545 de acuerdo con la sustancia deseada. Se disolvió una solución de 890 mg (1,5 mmol) de dicha sustancia en 7,5 ml de dimetilformamida, y se añadieron 0,8 ml de dietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró a vacío. El residuo se sometió a una cromatografía ultrarrápida en 12 g de SiO_2 (elución con MeOH en DCM, gradiente de 1–10%). Se obtuvieron 470 mg de la amina deseada, la 2-amino-3-(4-clorofenil)-N-ciclobutil-N-(2,2-dietoxietil)propionamida, en forma de un aceite incoloro. CL/EM M^+ = 368, valor medido de (M^+Na) = 391 y M-OEt = 323 de acuerdo con la estructura.

c) [1-{2-(4-Clorofenil)-1-[ciclobutil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

Se agitó hasta homogeneidad una solución de 2,5 g (10,5 mmol) de Z-Dap-OH en 21 ml de NaOH 1 N. Una solución de 2,83 g (11,5 mmol) de cloruro de 2,4-diclorofenilsulfonilo en 29 ml de dioxano se añadió lentamente a la solución de Z-Dap-OH. Después, la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se obtuvieron 4,08 g de la sulfonamida deseada y se usaron sin purificación adicional en el procedimiento descrito a continuación. Se añadieron 755 mg (2,73 mmol) de DMTMM a una solución de 840 mg (2,28 mmol) de 2-amino-3-(4-clorofenil)-N-ciclobutil-N-(2,2-dietoxietil)propionamida y 1,22 g (2,73 mmol) de dicha sulfonamida en 9 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se obtuvieron 1,9 g de la sustancia

bruta en forma de una espuma blanca. El residuo se sometió a una cromatografía ultrarrápida en 40 g de SiO_2 (elución con EtOAc/heptano, gradiente de 10-80%). Se obtuvieron 1,09 g de la sustancia deseada, el [1-[2-(4-clorofenil)-1-[ciclobutil-(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo, en forma de un sólido blanco. CL/EM M^+ = 798, valor medido de (M^+Na) = 819 y M-OEt = 753 de acuerdo con la estructura.

d) [6-(4-Clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-[2-(4-clorofenil)-1-[ciclobutil(2,2-dietoxietil)carbamoil]etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 704,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 705,1

e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 570,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 570,99

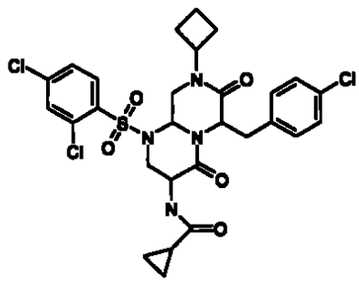
f) N-[6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 612,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 613,07

Ejemplo 275

N-[6-(4-Clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:



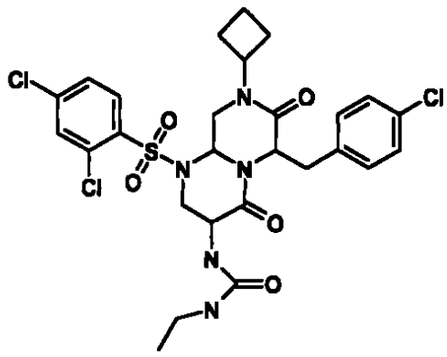
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-

amino-6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 638,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 639,09

Ejemplo 276

1-[6-(4-Clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]-3-etilurea

Estructura:

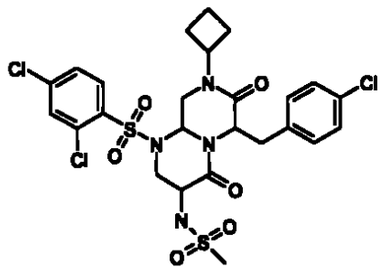


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 57 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 641,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 642,09

Ejemplo 277

N-[6-(4-Clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:



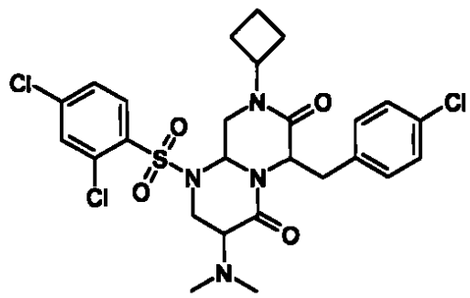
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 648,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 649,15

Ejemplo 278

6-(4-Clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilaminohexa-

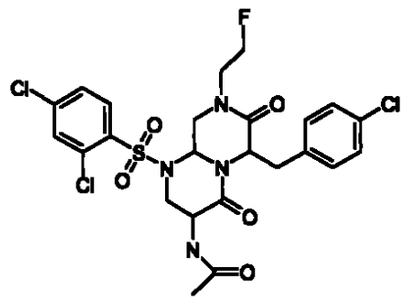
hidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-8-ciclobutil-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 598,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 599,07

Ejemplo 279



a) (2,2-Dietoxietil)-(2-fluoroetil)amina

Una solución de 3,1 ml (21,5 mmol) de 1-amino-2,2-dietoxietano, 3,0 g (23,6 mmol) de 1-bromo-2-fluoroetano y 5,56 g (43 mmol) de diisopropiletilamina se calentó a 100°C en un recipiente cerrado durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico y se lavó con NaOH 1 N y agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se destiló a vacío. Se obtuvieron 1,3 g de sustancia en forma de un líquido transparente.

b) 2-Amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-(2-fluoroetil)propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 274b). Se obtiene el producto deseado con PM = 360,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 361,2

c) [1-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-(2-fluoroetil)carbamoil]etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 274c). Se obtiene el producto deseado con PM = 788,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de

(M+Na)$^+$: 811,19

d) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-(2-fluoroetil)carbamoil]etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 696,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)$^+$: 697,04

e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 562,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)$^+$: 563,03

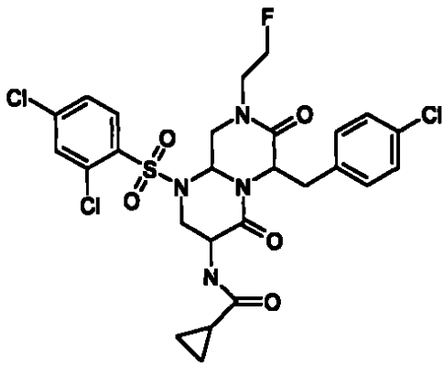
f) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 604,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)$^+$: 605,07

Ejemplo 280

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

Estructura:

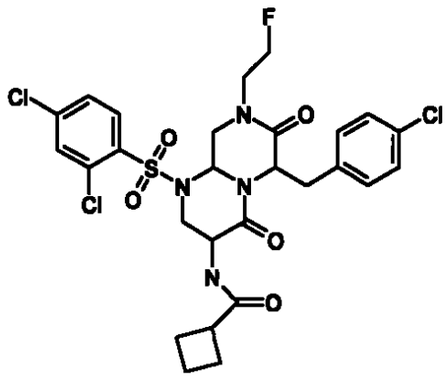


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 630,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)$^+$: 631,06

Ejemplo 281

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

Estructura:

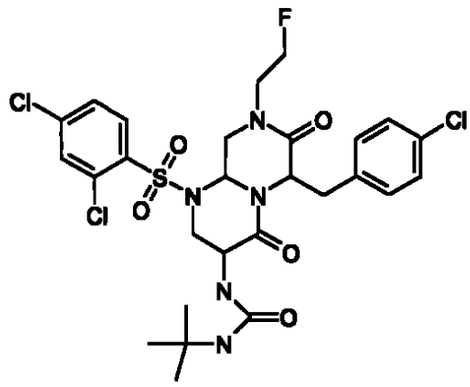


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 644,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 645,11

Ejemplo 282

1-terc-Butil-3-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]urea

Estructura:



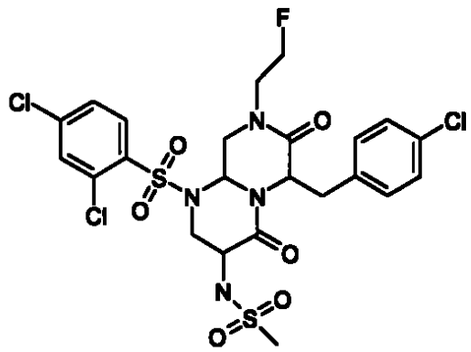
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 28 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 661,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 662,1

Ejemplo 283

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-

dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

Estructura:

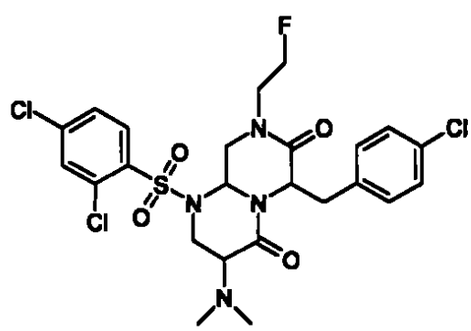


La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 640,02 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641,03

Ejemplo 284

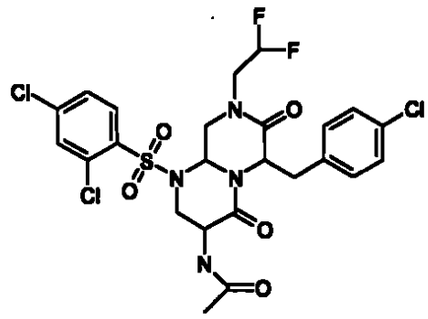
6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-(2-fluoroetil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 590,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 591,04

Ejemplo 285



a) (2,2-Dietoxietil)-(2,2-difluoroetil)amina

Una solución de 3 g (22,5 mmol) de 1-amino-2,2-dietoxietano, 3,1 g (24,8 mmol) de hemiacetal de etilo del difluoroacetaldehído y 1 lenteja de NaOH sólido en 44 ml de tolueno se calentó a 120°C con una trampa Dean-Stark durante 1,5 horas. La mezcla se dejó reposar hasta que se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 80 ml de metanol, y se añadieron en pequeñas cantidades 3,4 g (90 mmol) de borohidruro sódico. Después la mezcla de reacción se agitó toda la noche, se concentró a vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se obtuvieron 3,7 g de sustancia bruta en forma de un aceite incoloro. El residuo se sometió a una cromatografía ultrarrápida en 40 g de SiO_2 (elución con DCM/MeOH, gradiente de 1-8%). Se obtuvieron 3,1 g de la amina deseada en forma de un aceite incoloro.

b) 2-Amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-(2,2-difluoroetil)propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 274b). Se obtiene el producto deseado con PM = 378,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 379,18

c) [1-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-(2,2-difluoroetil)carbamoil]-etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 274c). Se obtiene el producto deseado con PM = 806,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 829,11

d) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B) partiendo de [1-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-(2,2-difluoroetil)carbamoil]-etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 714,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 715,02

e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 580,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 580,99

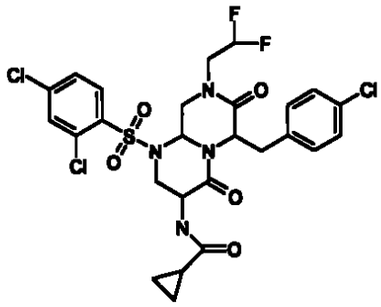
f) N-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 622,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 623,03

Ejemplo 286

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida

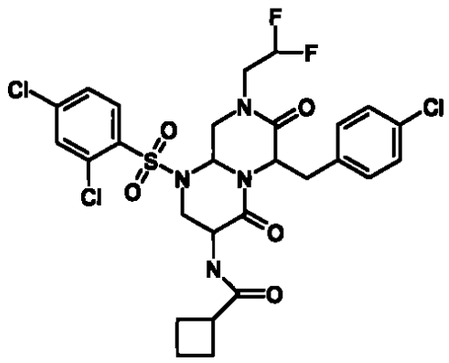
Estructura:



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 648,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 649,04

Ejemplo 287

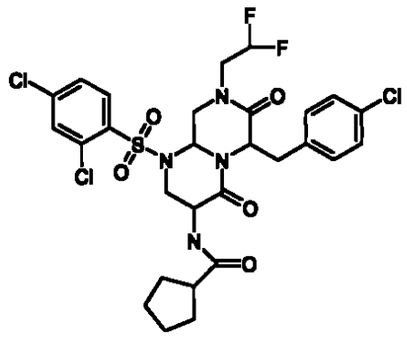
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 662,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 663,06

Ejemplo 288

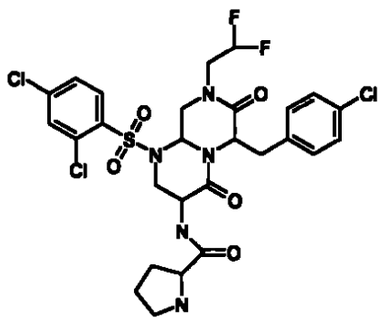
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 676,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 677,07

Ejemplo 289

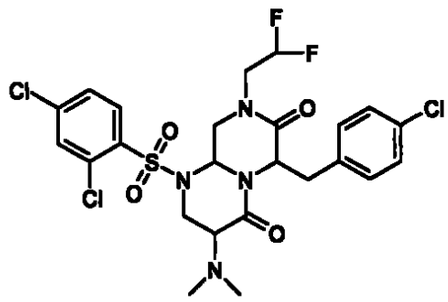
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]pirrolidina-2-carboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 40 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 677,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 678,08

Ejemplo 290

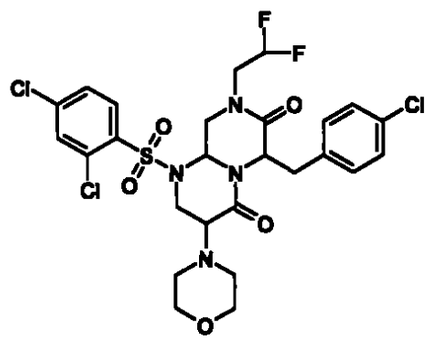
6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-3-dimetilaminohexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 608,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 609,05

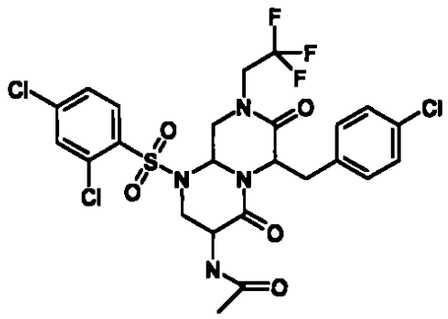
Ejemplo 291

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)-3-morfolin-4-ilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 60 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2-difluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 650,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 651,07

Ejemplo 292



a) (2,2-Dietoxietil)-(2,2,2-trifluoroetil)amina

Una solución de 1 g (7,5 mmol) de 1-amino-2,2-dietoxietano, 1,26 g (7,9 mmol) de hemiacetal de etilo del trifluoroacetaldehído y 1 lenteja de NaOH en 15 ml de tolueno se calentó a 110°C con una trampa Dean-Stark durante 3 horas. La mezcla se calentó a 125°C durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó reposar hasta que se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 25 ml de metanol, y se añadieron 1,13 g (30 mmol) de borohidruro sódico. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó toda la noche, se concentró a vacío y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Se obtuvieron 740 mg de la amina deseada en forma de un aceite transparente.

b) 2-Amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 274b). Se obtiene el producto deseado con PM = 378,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 379,18

c) [1-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 274c). Se obtiene el producto deseado con PM = 806,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+Na)^+$: 829,11

d) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29f) (Método B)

partiendo de [1-(2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]-etilcarbamoil)-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 732,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 732,12

e) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-hexahidro pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

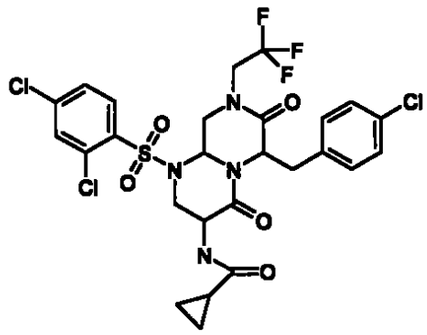
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29e) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 598,02 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 599,06

f) N-[6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 640,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641,06

Ejemplo 293

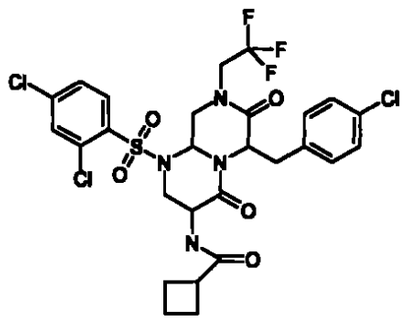
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 666,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 667,07

Ejemplo 294

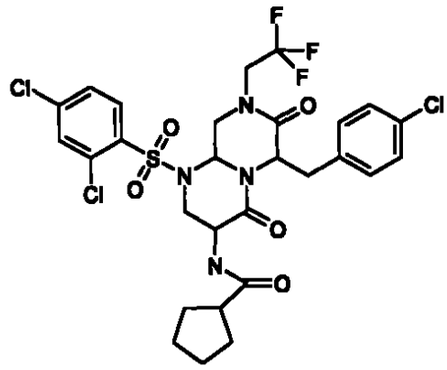
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 680,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 681,02

Ejemplo 295

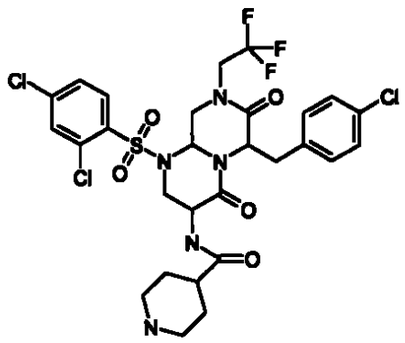
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 694,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 695,10

Ejemplo 296

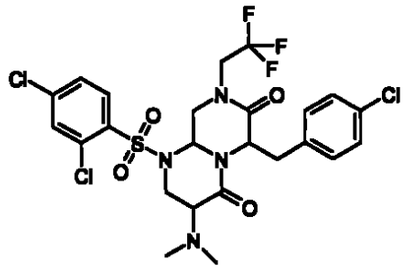
N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-4,7-dioxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]piperidina-4-carboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 37 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 709,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 710,09

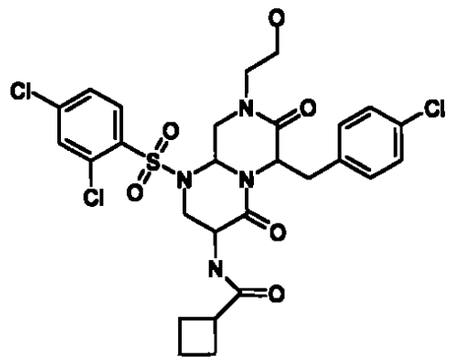
Ejemplo 297

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-3-dimetilamino-8-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 72 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 626,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 627,05

Ejemplo 298



a) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

Una solución de 3,13 g (3,96 mmol) de [1-{2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)-(2-fluoroetil)carbamoil]etilcarbamoil}-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)etil]carbamato de bencilo en 20 ml de ácido fórmico se calentó a 60°C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de $NaHCO_3$ 1 N y salmuera. La fase orgánica se aisló, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. Esta sustancia bruta se sometió a una cromatografía ultrarrápida en 120 g de SiO_2 (elución con EtOAc/heptano, gradiente de 50–100%). Se obtuvieron 350 mg de la sustancia [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-fluoroetil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. La elución adicional de la columna proporcionó 980 mg del compuesto correspondiente al subproducto [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. El PM monoisotópico esperado en la CL/EM = 694 y el valor medido de (M^+H) = 695 estaban de acuerdo con la estructura.

b) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

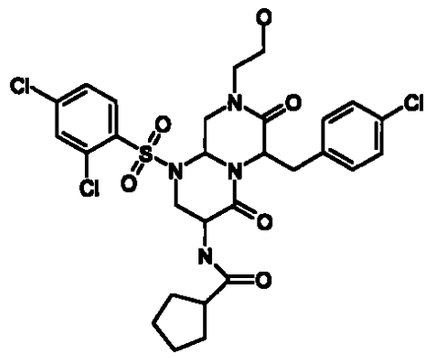
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 29g) (Método B) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 560,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 561,03

c) N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclobutanocarboxamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 30 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 642,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 643,11

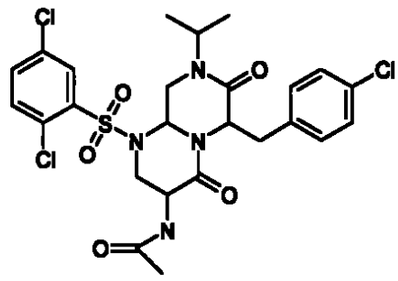
Ejemplo 299

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopentanocarboxamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 31 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-(2-hidroxietil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 656,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 657,12

Ejemplo 300



a) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,5-diclorobencenosulfonilamino)-propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21d) partiendo de cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 446,01 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H-CO_2)^+$: 403,00.

a) N-[2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(2,5-diclorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21e) partiendo de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,6-diclorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 784,186 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M-CO_2+H)^+$: 741,10

b) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21f) partiendo de N-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etil]-3-(2,5-diclorobencenosulfonilamino)-2-metanosulfonilaminopropionamida. Se obtiene el producto deseado

con PM = 692,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 693,05

d) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

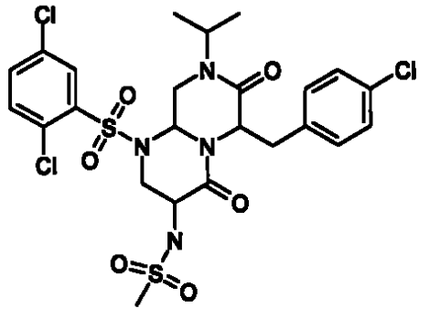
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21g) partiendo de [6-(4-clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 558,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 559,10

e) N-[6-(4-clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]acetamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 21h) partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 600,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 601,13.

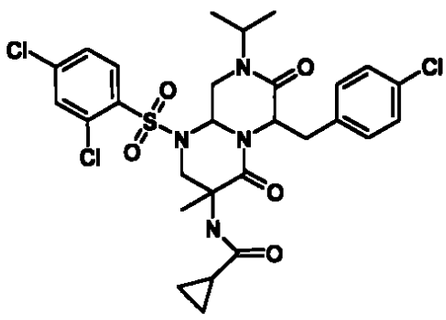
Ejemplo 301

N-[6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida



La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 26 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 636,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 637,02.

Ejemplo 302



a) 2-Benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-2-metilpropionato de metilo:

Se disuelven 250 mg (2,1 mmol) de ácido 2-amino-3-metilhidroxipropanoico en 9 ml de MeOH anhidro. La solución de la reacción se enfría en un baño de hielo, y se añaden lentamente gota a gota 0,153 ml (2,1 mmol) de $SOCl_2$. La solución se deja que alcance la temperatura ambiente lentamente durante la noche. La solución de la reacción se concentra a vacío y después se mezcla con 1 ml de EtOAc y 5 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ (acuosa), seguido de 0,285 ml (1,995 mmol) de cloroformiato de bencilo. La solución se agita a temperatura ambiente toda la noche. Después se añaden 5 ml de EtOAc, y la fase orgánica se separa y se lava dos veces con 1 ml de HCl (ac) 1 N cada vez y dos veces con 2 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ (ac) cada vez, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a vacío. La purificación se llevó cabo por cromatografía (40 g de SiO2, eluyente MeOH/DCM (gradiente de 0–10%). El producto deseado se obtiene en forma de un aceite incoloro (0,130 g) con PM = 267 (calculado, monoisotópico), valor medido de: $(M+ Na)^+$ 290.

b) 2-Benciloxicarbonilamino-2-metil-3-oxopropionato de metilo:

Una solución de 97,7 mg (0,23 mmol) de reactivo peryodinano de Dess Martin (Aldrich) en 1 ml de DCM se añade lentamente gota a gota a una solución de 56 mg (0,21 mmol) de 2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-2-metilpropionato de metilo en 1 ml de DCM, y la mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añaden a la solución 5 ml de éter dietílico y una mezcla de 4 ml de $NaHCO_3$ y 0,36 g de $Na_2S_2O.3,5H_2O$. Se agita durante 15 min hasta que se disuelve el sólido, y después la fase de éter etílico se lava con solución saturada de $NaHCO_3$ y agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en 4 g de SiO_2 con EtOAc/heptano (gradiente de 0–50%). Se obtienen 40 mg del aldehído deseado.

c) 3-Alilamino-2-benciloxicarbonilamino-2-metilpropionato de metilo:

Se añaden 1,237 ml (16,5 mmol) de alilamina y 0,9 g (7,48 mmol) de $MgSO_4$ a una solución de 0,874 g (3,3 mmol) de 2-benciloxicarbonilamino-2-metil-3-oxopropionato de metilo en 15 ml de DCM. La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche. Después, la mezcla de reacción se filtra y concentra a vacío. Se añaden al producto bruto 50 ml de MeOH anhidro, 6 ml de $NaCNBH_3$ (1,0 M en THF) y 1,8 ml de ácido acético. La mezcla se agita a t.a. durante 2 h. La solución de la reacción se concentra a vacío y después se añaden EtOAc y agua. La fase orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$, y el disolvente se separa a vacío. La purificación se lleva a cabo por cromatografía (25 g de SiO_2, eluyente MeOH/DCM (gradiente de 0–10%). Se

obtienen 1,035 g del producto deseado en forma de un aceite. PM = 306 (calculado, monoisotópico), valor medido de: $(M+H)^+$ 307.

d) 3-Amino-2-benciloxicarbonilamino-2-metilpropionato de metilo:

Una solución de 0,22 g (1,42 mmol) de ácido N,N-dimetilbarbitúrico, 0,02 g (0,017 mmol) de $Pd(PPh_3)_4$, 1,5 ml de DCM y 0,145 g (0,47 mmol) de 3-alilamino-2-benciloxicarbonilamino-2-metilpropionato de metilo se calienta a 35ºC durante 2 h. La solución de la reacción posteriormente se concentra a vacío, y después se añaden 20 ml de éter dietílico, y la solución se lava 3 veces con 20 ml de solución saturada de Na_2CO_3 cada vez. Se ajusta a un pH de 2 por adición gota a gota de HCl 4 N. La fase acuosa se separa y se extrae con 2 ml de EtOAc, y el disolvente se separa a vacío. Se obtienen 0,105 g del producto deseado. PM (calculado, monoisotópico) = 266, valor medido de: $(M+H)^+$ 267.

e) 2-Benciloxicarbonilamino-3-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-2-metilpropionato de metilo:

Se disuelven 0,103 g (0,341 mmol) de 3-amino-2-benciloxicarbonilamino-2-metilpropionato de metilo, 0,109 g (0,443 mmol) de cloruro de 2,4 diclorobencenosulfonilo y 0,237 ml (1,36 mmol) de DIEA en 2 ml de DCM. La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche. Se añaden 2 ml de la solución de la reacción, y después la fase orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$, y el disolvente se separa a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en 4 g de SiO_2 con EtOAc/DCM como eluyente (gradiente de 0–40%). Se obtienen 0,081 g del producto deseado en forma de un aceite. PM = 474 (calculado, monoisotópico), valor medido de: $(M+H)^+$ 475.

f) Ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-2-metilpropiónico:

Se agitan 0,08 g (0,168 mmol) de 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-2-metilpropionato de metilo y 0,093 g (0,674 mmol) de carbonato de potasio en una mezcla de 4,5 ml de MeOH y 0,5 ml de agua durante 90 min. Después se añaden 3 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla se agita a 60ºC durante 2 h. Se añaden 0,5 ml de agua, seguido de HCl (ac) 4 N hasta que se alcanza un pH de 2. La solución se extrae 3 veces con 10 ml de EtOAc cada vez, las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, y el disolvente se separa a vacío. Se obtienen 68 mg del producto deseado. PM = 460 (calculado, monoisotópico), valor medido de: $(M+H)^+$ 461.

g) [1-{2-(4-Clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil-2-(2,4-

diclorobencenosulfonilamino)-1-metiletil]carbamato de bencilo:

Se añaden 52,6 mg (0,15 mmol) de 2-amino-3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida y 41 mg de cloruro de 4-(4-6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)4-metilmorfolinio xH_20 (DMTMM) a una solución de 68 mg (0,15 mmol) de ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-2-metilpropiónico en 3 ml de DMF. Esta solución de la reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, y después de añadir 10 ml de éter dietílico la fase orgánica se separa y se seca sobre $MgSO_4$. El disolvente se separa a vacío, y el producto bruto se purifica por cromatografía en 4 g de SiO_2 (eluyente MeOH/DCM, gradiente de 0–1%). Se obtienen 83 mg del producto deseado. PM = 798 (calculado, monoisotópico), valor medido: $(M+H)^+$ 799.

h) [6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-metil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo:

Una solución de 80 mg (0,1 mmol) de [1-[2-(4-clorofenil)-1-[(2,2-dietoxietil)isopropilcarbamoil]etilcarbamoil]-2-(2,4-diclorobencenosulfonilamino)-1-metiletil]carbamato de bencilo en 1,5 ml de HCOOH (99%) se agita a 60°C durante 24 h. La solución de la reacción se concentra a vacío, y el producto bruto se purifica por cromatografía (4 g de SiO_2, eluyente EtOAc/heptano (gradiente de 0–50%)). Se obtienen 30 mg del producto deseado en forma de un sólido blanco. PM (calculado, monoisotópico) = 706, valor medido de: $(M+H)^+$ =707

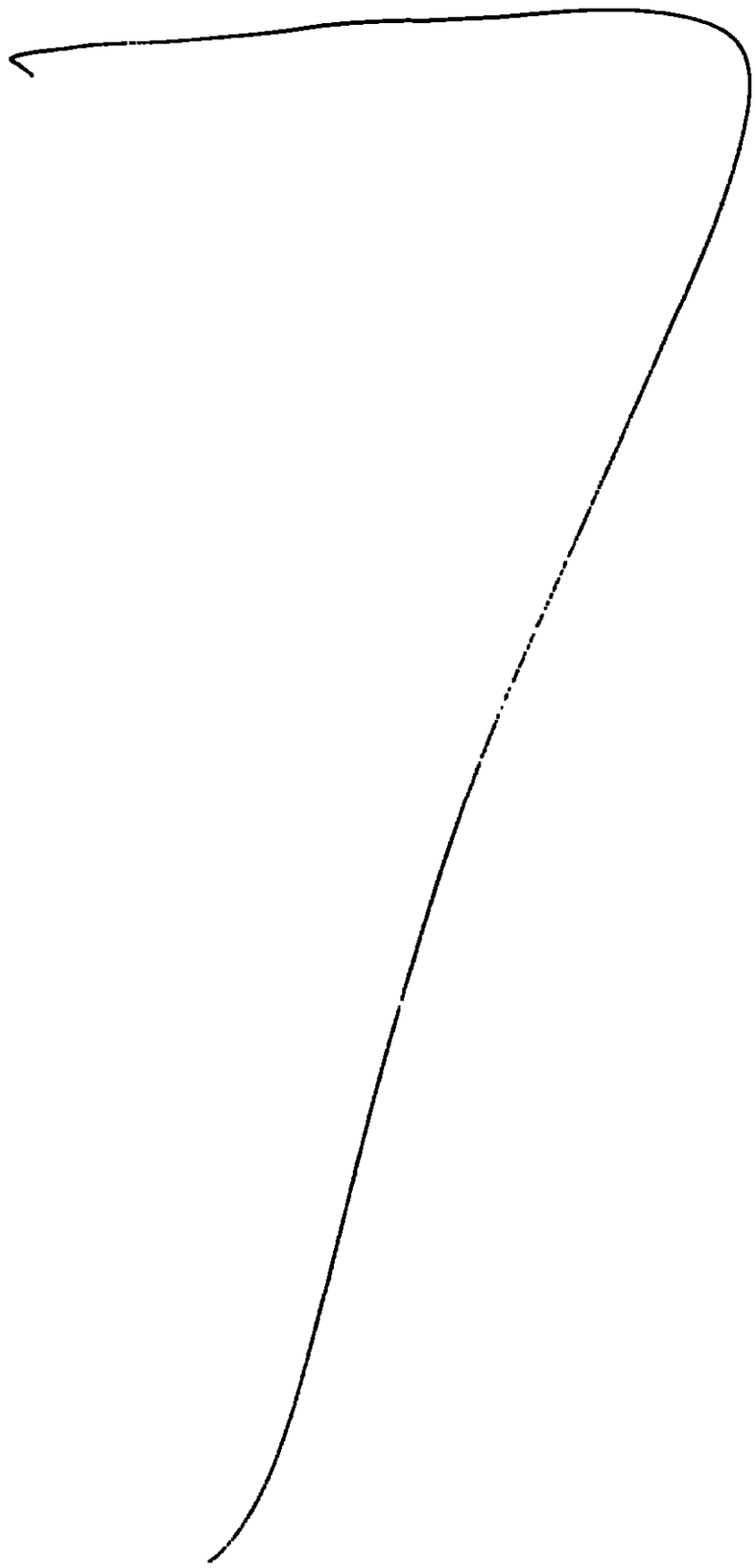
i) 3-Amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-metilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Una solución de [6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-metil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]carbamato de bencilo en 2 ml de acetonitrilo se enfría a 0°C en un baño de hielo, y se añaden 0,05 ml (0,35 mmol) de TMSI. La solución se agita a temperatura ambiente toda la noche y después se concentra a vacío, se disuelve en 1 ml de MeOH y se pone en una columna de 1 g de SCX, y las impurezas se lavan con 5 ml de MeOH, seguido de 5 ml de NH_3 2 N en MeOH para eluir el producto. La concentración a vacío da como resultado 15 mg del producto deseado. PM (calculado, monoisotópico) = 572, valor medido: $(M+H)^+$ 573.

N-[1-Bencenosulfonil-6-(4-clorobencil)-8-isopropil-3-metil-4,7-dioxooctahidropirazino[1,2-a]pirimidin-3-il]ciclopropanocarboxamida:

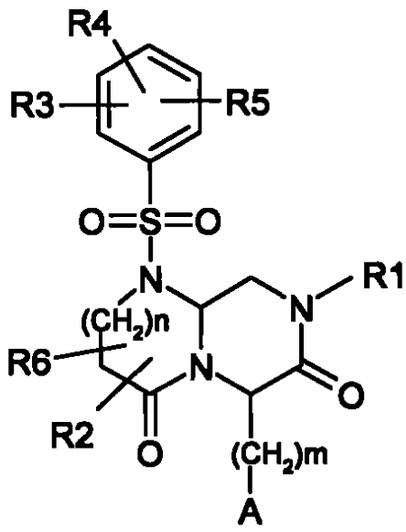
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 22 partiendo de 3-amino-6-(4-clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropil-3-metilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona. Se obtiene el producto deseado con PM = 640

(calculado, monoisotópico); valor medido de $(M+H)^+$: 641



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en la que los significados son

A anillo mono, bi o espirobicíclico de 3-12 miembros que puede comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S y cuyo anillo de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, NO_2, CF_3, O CF_3, CN, alquilo (C_1-C_6), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-C_6), S-alquilo(C_1-C_6), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_6) o COO-alquilo(C_1-C_6);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_6), heterociclo;

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, alquilen(C_1-C_6)-R8, alquenilen(C_2-C_6)-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-alquilen(C_1-C_6)-R8, (SO_2)-alquenilen(C_2-C_6)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C_1-C_6)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C_2-C_6)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C_1-C_6)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C_2-C_6)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C_1-C_6)-R8, COO-alquenilen(C_2-C_6)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C1-C4)-heterociclo, donde los grupos alquileno pueden estar sustituidos con F;

R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_8), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-

C_8), $CONH_2$;

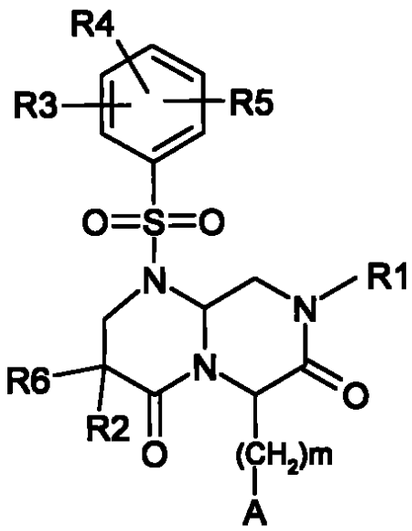
R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), $NH-SO_2-CH_3$, $NH-SO_2$-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, N(alquil-C_1-C_8)N^+(alquilo-C_1-C_4)$_3$;

R3, R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, O-aril-alquilen(C_0-C_8)-arilo, O-alquilen(C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, O-arilo, alquilen(C_1-C_8)-arilo, O-alquilen(C_1-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que I tiene la estructura Ia



Ia

en la que los significados son

A anillo mono, bi o espirobicíclico de 3-12 miembros que puede comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S y cuyo anillo de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3,

CN, alquilo (C_1-C_8), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-C_8), S-alquilo(C_1-C_8), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_8) o COO-alquilo(C_1-C_8);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_8), heterociclo;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R1 R8, alquilen(C_1-C_8)-R8, alquenilen(C_2-C_8)-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (SO_2)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C_2-C_8)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C_1-C_8)-R8, COO-alquenilen(C_2-C_8)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C_1-C_4)-heterociclo;

R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_8), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, N(alquil-C_1-C_8)N^+(alquilo-C_1-C_4)$_3$;

R3, R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, O-aril-alquilen(C_0-C_8)-arilo, O-alquilen(C_0-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8)-, CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_8), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), cicloalquenilo (C_3-C_8), O-cicloalquenilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo, O-arilo, alquilen(C_1-C_8)-arilo, O-alquilen(C_1-C_8)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C_1-C_8))$_2$, SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), CO-N(alquilo(C_1-C_8))$_2$;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que los significados son

A arilo, donde el anillo de arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, alquilo (C_1-C_8), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-

C_8), S-alquilo(C_1-C_8), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_8) o COO-alquilo(C_1-C_8);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_8), heterociclo;

m 1;

R1 R8, alquilen(C_1-C_8)-R8, alquenilen(C_2-C_8)-R9, (SO_2)-R8, (SO_2)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (SO_2)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C_2-C_8)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C_1-C_8)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C_2-C_8)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C_1-C_8)-R8, COO-alquenilen(C_2-C_8)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C_1-C_4)-heterociclo;

R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF_3, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C_3-C_8), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3, NO_2, CN, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), NH_2, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO_2-CH_3, COOH, COO-alquilo(C_1-C_8), $CONH_2$;

R2 NH_2, NO_2, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, N(alquil-C_1-C_8)N^+(alquilo-C_1-C_4)$_3$;

R3 H

R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, OH, CF_3, OCF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8);

R6 H;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

4. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los significados son

A arilo, donde el anillo de arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, NO_2, CF_3, OCF_3, CN, alquilo (C_1-C_8), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C_1-C_8), S-alquilo(C_1-C_8), N(R15)CO-alquilo(C_1-C_8) o COO-alquilo(C_1-C_8);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_8), heterociclo;

m 1;

R1 alquilo (C_1-C_8), alquilen(C_1-C_8)-R8;

R8, R9 independientemente entre sí F, Cl, Br, I, OH, CF_3;

R2 NH_2, NO_2, CN, N(R13)(R14), NH-SO_2-CH_3, NH-SO_2-R12, NR11-SO_2-R12, N(CO)R11, un heterociclo que contiene nitrógeno, donde el heterociclo está unido

por un átomo de nitrógeno, NHCONR11, $N(alquil\text{-}C_1\text{-}C_8)N^+(alquilo\text{-}C_1\text{-}C_4)_3$;

R3 H

R4 F, Cl, Br, OH, CF_3, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8);

R5 H, F, Cl, Br, OH, CF_3, O CF_3, O-alquilo(C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8);

R6 H;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

5. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para usar como medicamento.

6. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más principios activos anoréxicos.

8. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y una o más estatinas.

9. Un medicamento según la reivindicación 6, que comprende como principio activo adicional uno o más antidiabéticos, principios activos hipoglucémicos, inhibidores de HMGCoA reductasa, inhibidores de la absorción del colesterol, agonistas PPAR gamma, agonistas PPAR alfa, agonistas PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácido biliar, inhibidores de CETP, absorbentes poliméricos de ácido biliar, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato-liasa, inhibidores de escualeno-sintetasa, antagonistas de lipoproteína(a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α-glucosidasa, principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de

crecimiento, compuestos liberadores de la hormona de crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína desacoplante 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR-β o anfetaminas.

10. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, combinado con al menos otro principio activo anoréxico para usar como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

11. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, combinado con al menos otro principio activo anoréxico para usar como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la diabetes de tipo II.

12. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende mezclar el principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y convertir esta mezcla en una forma adecuada para administrar.

13. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un medicamento para la reducción de peso en mamíferos.

14. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

15. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la diabetes de tipo II.

16. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un medicamento para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico.

17. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar un medicamento para el tratamiento de los trastornos sexuales femeninos y masculinos.

57356 B 63

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 0 4 / 0 0 7 7 0
Internationales Anmeldedatum	29 JAN 2004
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts *(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)*	2003/0072

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Stickstoff substituierte Hexahydro-pyrazino(1,2-a)pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.: (069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE	DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

FLOHR, Stefanie
St. Galler Ring 142
CH-4054 Basel
SCHWEIZ

Diese Person ist:
☐ nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ nur Erfinder *(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Telefonnr.: (069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

STENGELIN, Siegfried
Sachsenring 27
65817 Eppstein
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

GOSSEL, Matthias
Im Lorsbachtal 17a
65719 Hofheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

KLABUNDE, Thomas
Richard-Biringer-Weg 11
65929 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

STAHL, Petra
Pestalozzistraße 16
60385 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER 365

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

SAFAR, Pavel
12431 N Forest Lake Way
Tucson, AZ 85737
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

SPOONAMORE, James
315 W Spring Valley Drive
Tucson AZ, 85737
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

SMRCINA, Martin
11854 North Crescendo Drive
Tucson AZ, 85737
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

KLEIN, Joseph
20 Lehigh Road
Neshanic, New Jersey 08853
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER 366

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

MERRIMAN, Gregory H.
248 Stonehenge Drive
Phillipsburg, New Jersey 08865
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:
- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

WHITELEY, Brian K.
1404 Route 22 West
Lebanon, New Jersey 08833
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:
- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

LANTER, Carolina
3 Albion Court
Flemington, New Jersey 08822
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:
- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

BORDEAU, Kenneth J.
211 Durham-Nox Road
Kintersville, Pennsylvania 18930
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:
- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

356

PCT/EP2004/000770

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER 367

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

YANG, Zhaoxia
600 Ashwood Avenue
Roselle Park, New Jersey 07204
VEREINIGTE STAATEN VON AMERIKA

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)*

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ Nur Erfinder *(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)*

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz *(Staat)*:

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

PCT/EP2004/000770

365

368

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung *(Tag/Monat/Jahr)*	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 13. Februar 2003 13.02.2003	10305885.0	DE		
Item(2) 24. Oktober 2003 24.10.2003	10349671.8	DE		
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln *(nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)*:

☐ sämtliche Zeilen ☒ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

** Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentumsoder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:*.....

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) *(falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchezuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)*:

ISA / .....

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche *(falls eine frühere Recherche bei der Internationalen Recherchenbehördeisbeantragt oder von ihr durchgeführt worden ist)*:

Datum *(Tag/Monat/Jahr)*: Aktenzeichen: Staat*(oder regionales Amt)*:

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an) :			Anzahl der Erklärungen
☐	Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :	
☐	Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :	
☐	Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :	
☐	Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :	
☐	Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :	

PCT/EP2004/000710

360

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

369

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter):	: 7	
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil):	: 255	
Ansprüche:	: 9	
Zusammenfassung:	: 1	
Zeichnungen:	:	
Teilanzahl:	: 272	
Sequenzprotokoll	:	
Diesbezügliche Tabellen	:	
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computer- lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))		
Gesamtanzahl:	:	

(b) ☐ **ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))**
- (i) ☐ Sequenzprotokolle
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ **auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))**
- (i) ☐ Sequenzprotokolle
- (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

☐ Sequenzprotokolle: .....

☐ diesbezügliche Tabellen:.....

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(i) und/oder 10(i) in der rechten Spalte angeben)

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei *(kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)* — Anzahl

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung :
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden: :
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: :
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: :
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger) :
   - (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)
   - (ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
   - (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)
10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) :
    - (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
    - (ii) ☐ *(nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden)* zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :
    - (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)
11. ☐ Sonstige *(einzeln aufführen):*

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr) :

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

i.V. Wein — Dr. Wein

i.V. Rupp — Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	29. 01. 04 — 29 JAN 2004	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA/	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 10 March 2004 (10.03.2004)	
Applicant's or agent's file reference 2003/0072	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/000770	International filing date (day/month/year) 29 January 2004 (29.01.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 13 February 2003 (13.02.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSHLAND GMBH	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
13 Febr 2003 (13.02.2003)	103 05 885.0	DE	24 Febr 2004 (24.02.2004)
24 Octo 2003 (24.10.2003)	103 49 671.8	DE	24 Febr 2004 (24.02.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer
Evelyne DURAND

Telephone No. (41-22) 338 8236

370
371

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079786 00000000 Folios: 369
Fecha (AMD): 2005-08-11 16:49:32
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- *Representación gráfica o fotográfica del Diseno Industrial o muestra del* Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

371

372

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTCHLAND GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	5 79786
	Solicitud internacional	EP2004/000770
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	0477

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 OCT. 2005
adpal