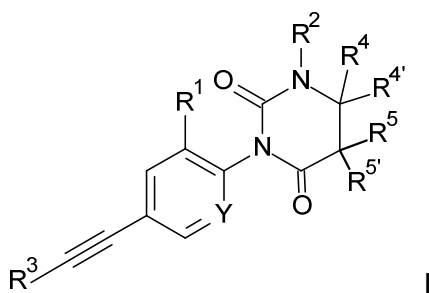


DERIVADOS DE ETINILO

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



en los que

Y es N o C-R¹;

R¹ es hidrógeno o F;

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

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

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

R es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

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

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior;

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

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

R⁵ y R⁵' son hidrógeno o alquilo inferior;

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

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

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

El receptor metabotrópico de glutamato 4 es una proteína que en los seres humanos está

codificada por el gen *GRM4*.

Junto con GRM6, GRM7 y GRM8 pertenece al grupo III de la familia de receptor metabotrópico de glutamato, y está acoplado negativamente a adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína Gai/o. Se expresa principalmente en los terminales presinápticos, funcionando como un autorreceptor o heterorreceptor y su activación conduce a disminuciones en la liberación de transmisores desde los terminales presinápticos. mGluR4 está recibiendo actualmente mucha atención basándose principalmente en su distribución única y las pruebas recientes de que la activación de este receptor juega un papel modulador clave en muchas vías SNC y no-SNC (*Celanire S, Campo B, Expert Opinion in Drug Discovery, 2012*).

Esta similitud en los dominios de unión a ligando de los mGluR del grupo III da lugar a un desafío para identificar agonistas ortoestéricos de este receptor, aunque se han efectuado ciertos avances en este área. Sin embargo, usar los moduladores alostéricos positivos (PAM) como diana en vez de los agonistas ortoestéricos proporciona una oportunidad más amplia para identificar moléculas que son selectivas exclusivamente entre los mGluR.

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

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que da como resultado la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). Una consecuencia de la pérdida de dopamina en esta enfermedad es una serie de trastornos motores, incluyendo bradiquinesia, aquinesia, temblor, trastornos de la marcha y problemas con el equilibrio. Estas alteraciones motoras forman el sello de la EP, aunque hay otros muchos síntomas no motores que se asocian con la enfermedad. De manera temprana en el trascurso de la enfermedad, los síntomas de la EP se tratan de manera efectiva mediante la reposición o aumento de dopamina, con el uso de agonistas del receptor D2 de dopamina, levodopa o inhibidores de oxidasa B de monoamina. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, estos agentes se hacen menos efectivos en el control de los síntomas motores. Adicionalmente, su uso está limitado por la aparición de efectos secundarios, incluyendo disquinesias inducidas por el agonista de dopamina.

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

La activación del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4) se ha propuesto como un enfoque terapéutico potencial para la enfermedad de Parkinson. Un miembro de los mGluR de grupo III, mGluR4, es predominantemente un receptor presináptico de glutamato que se expresa en varias localizaciones clave en los circuitos de los ganglios basales que controlan el movimiento. La activación de mGluR4 con agonistas preferentes

del grupo III disminuye los potenciales inhibidores y excitadores post-sinápticos, presumiblemente disminuyendo la liberación de GABA y glutamato, respectivamente.

Es particularmente interesante la búsqueda de nuevos fármacos que alivien los síntomas motores del Parkinsonismo a la vez que atenúen la degeneración en curso de las neuronas nigroestriadas. El agonista ortoestérico de mGluR4, L-AP4, ha demostrado efectos neuroprotectores en un modelo de ratón 6-OHDA de EP y el primer modulador alostérico positivo (-)-PHCCC redujo la degeneración nigroestriada en los ratones tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Estos estudios proporcionan pruebas preclínicas convincentes que sugieren que los activadores de mGluR4 constituyen un enfoque válido no solo para los tratamientos sintomáticos de la EP, sino también de manera potencial como modificadores de la enfermedad para esta indicación.

Los efectos neuroprotectores de los moduladores selectivos de mGluR4 se describieron también en *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008, *Proc.Natl. Acad. Sci, EE.UU*, 100(23), 13668-73, 2003 y *J.Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006 y *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008.

Los trastornos por ansiedad están entre los trastornos psiquiátricos más prevalentes en el mundo, y son co-mórbidos con la enfermedad de Parkinson (*Prediger R, et al. Neuropharmacology* 2012;62:115-24). La neurotransmisión glutamatérgica excesiva es una característica importante de la patofisiología de la ansiedad. Basándose en la localización presináptica de mGluR4 en áreas del cerebro implicadas en los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, y amortiguando la excesiva excitabilidad del cerebro, los activadores de mGluR4 pueden representar una nueva generación de agentes terapéuticos ansiolíticos (*Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004).

Addex ha comunicado en 2010 que ADX88178 estaba activo en dos modelos preclínicos de ratón de ansiedad: la prueba de enterramiento de esferas en ratones y de EPM en ratones y ratas. ADX88178 también mostró un perfil de tipo ansiolítico en la prueba EPM de rata después de dosificación oral.

Los moduladores de mGluR4 también mostraron ejercer acciones antidepresivas (*Neuropharmacology*, 46(2), 151-9, 2004).

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

Además, se ha demostrado que mGluR4 está expresado en la línea celular de cáncer de próstata (*Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009) o de carcinoma colorrectal (*Cli. Cancer Research*, 11(9)3288-95, 2005). Los moduladores de mGluR4 pueden por tanto tener un papel potencial para el tratamiento de cánceres.

Otros efectos propuestos para los PAM de mGluR4 pueden esperarse para el tratamiento de la emesis, del trastorno obsesivo-compulsivo, la anorexia y el autismo.

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

Las indicaciones más preferidas para los compuestos que son moduladores alostéricos para el receptor de mGluR4 son la enfermedad de Parkinson, ansiedad, emesis, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2.

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

Un objeto adicional de la presente invención es un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ansiedad, emesis, trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes de tipo 2, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un mamífero que lo necesite.

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi inferior" indica un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, que está unido con un átomo de O.

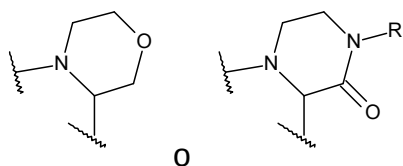
Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxialquilo inferior" indica un grupo alcoxi inferior tal como se ha definido anteriormente, que está unido con un grupo alquilo inferior.

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

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

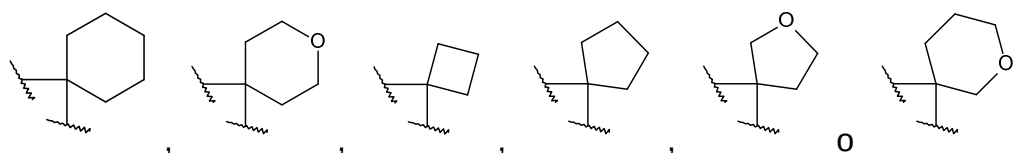
La expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alquilo inferior tal como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un átomo de halógeno, por ejemplo, los grupos siguientes: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, $\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ o $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$. El grupo "alquilo inferior sustituido con halógeno" preferido es CF_3 .

La expresión "o R^2 forma junto con R^4 un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}-\text{C}(\text{O})-$ significa

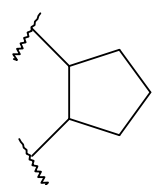


y R es tal como se ha descrito anteriormente.

La expresión "o R^4 forma junto con R^4 un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ significa

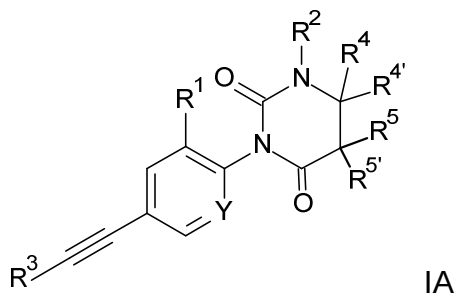


La expresión "o R^4 forma junto con R^5 un anillo saturado de 5 miembros que contiene $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ " significa



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

Una realización de la invención son compuestos de fórmula IA



IA

en los que

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

$\text{R}^{1'}$ es hidrógeno o F;

- R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;
 R² es hidrógeno o alquilo inferior;
 R³ es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo de piridinilo puede estar en diferentes posiciones;
 R^{4'} es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior;
 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi inferior, o es cicloalquilo, o es piridinilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o =O, o es pirimidinilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o =O, o es 1-alquilo inferior-piridinilo, o es pirazinilo, o es piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior o =O, o es 1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il, o es 6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il;
 R⁵ y R^{5'} son hidrógeno o alquilo inferior;

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

3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,5,6,6-tetrametil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6R)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-1-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-isopropil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona
 (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

diona

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

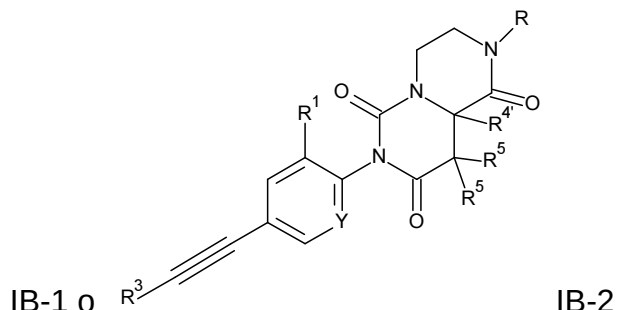
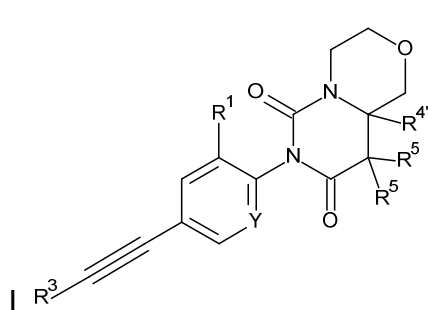
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

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

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

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

Un objeto adicional de la presente invención son compuestos de fórmulas IB-1 y IB-2



en los que

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

R^{1'} es hidrógeno o F;

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

R es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o bencilo;

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

R^{4'} es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior;

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

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

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

6,8-diona

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

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

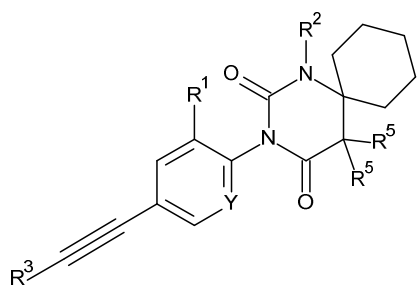
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-isopropil-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona

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

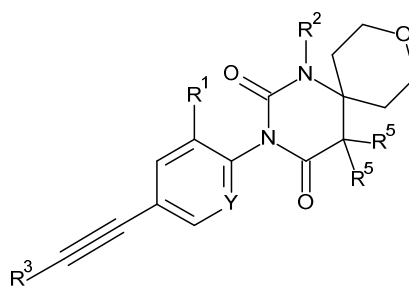
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona o

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

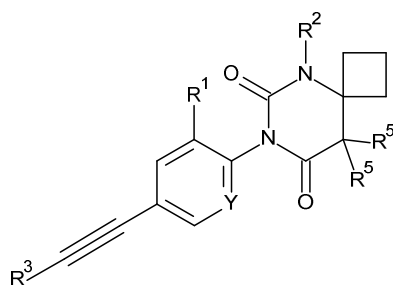
Un objeto adicional de la presente invención son compuestos de fórmulas IC-1, IC-2, IC-3, IC-4, IC-5 e IC-6.



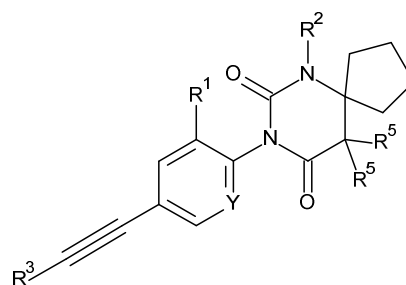
IC-1,



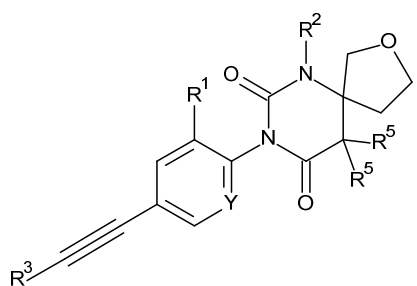
IC-2



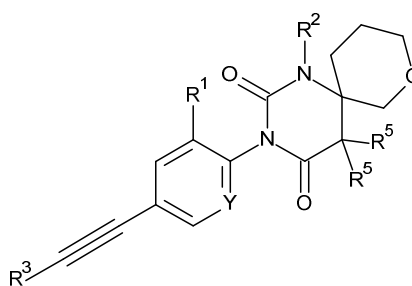
IC-3,



IC-4



IC-5,



IC-6

en los que

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

R^{1'} es hidrógeno o F;

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

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^3 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo de piridinilo puede estar en diferentes posiciones;

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

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

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

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

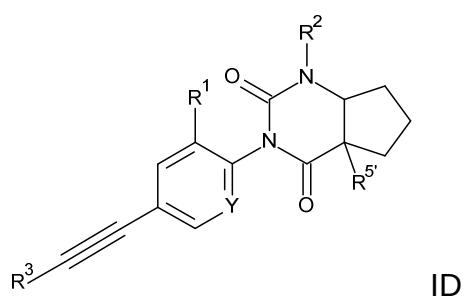
7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonan-6,8-diona

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

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

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

Un objeto adicional de la presente invención son compuestos de fórmulas ID



en los que

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

$R^{1'}$ es hidrógeno o F;

R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^3 es fenilo o piridinilo, en el que el átomo de N en el grupo de piridinilo puede estar en diferentes posiciones;

$R^{5'}$ es hidrógeno o alquilo inferior;

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

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

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

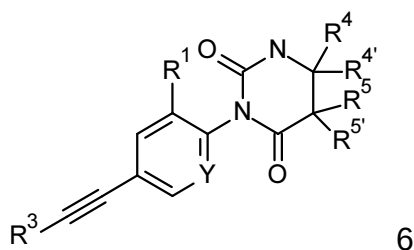
La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención puede

llevarse a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en los siguientes esquemas 1 y 2. Las capacidades para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse mediante los métodos dados a continuación, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de reacción individuales son conocidas por un experto en la materia. La secuencia de reacción no está limitada a la expuesta en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y de su respectiva reactividad, la secuencia de etapas de reacción puede alterarse libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación, mediante métodos descritos en las referencias descritas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la materia.

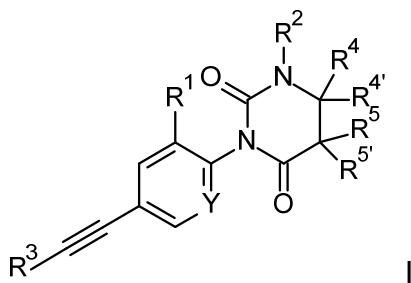
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante variantes del proceso descrito a continuación, comprendiendo dicho método

a) alquilar un compuesto de fórmula



6

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

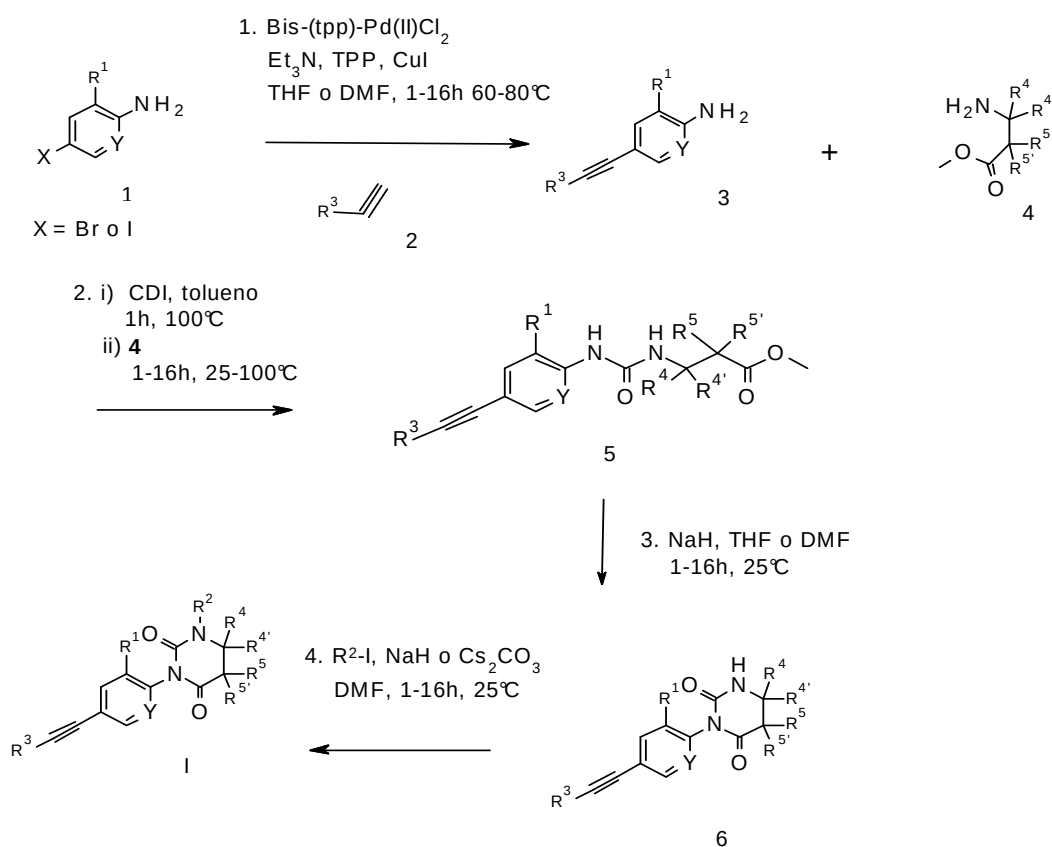


I

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

La preparación de los compuestos de fórmula I se describe adicionalmente en más detalles en los esquemas 1 y 2 y en los ejemplos 1 - 86.

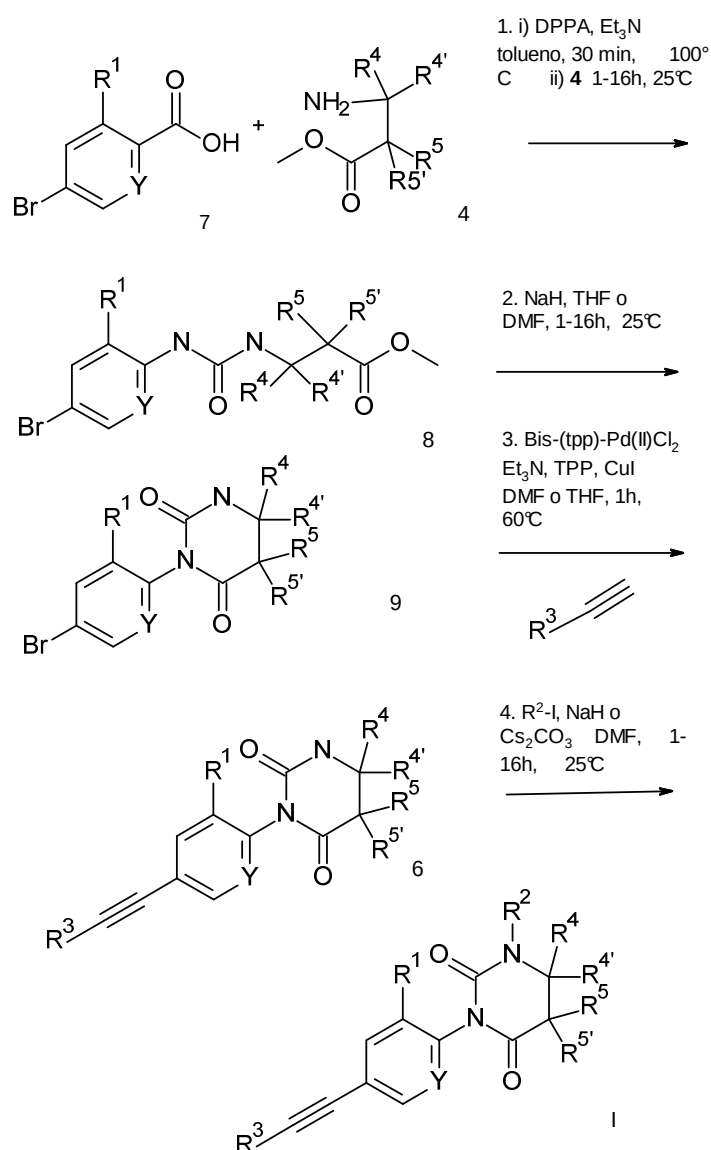
Esquema 1



Puede obtenerse un compuesto de 2,4-diona sustituido con etinil-fenilo y etinil-piridilo de fórmula general **I** por ejemplo, mediante acoplamiento de Sonogashira de una anilina o aminopiridina **1** adecuadamente sustituida con un arilacetileno **2** adecuadamente sustituido para dar los compuestos de etinilo de fórmula **3** deseados. Haciendo reaccionar los compuestos de etinilo de fórmula **3** con un aminoéster adecuadamente sustituido de fórmula **4** con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como trifosgeno o carbonildiimidazol (CDI) en presencia o ausencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente, tal como tolueno o dioxano se forman los análogos de urea deseados de fórmula **5**. El cierre del anillo de **5** con una base fuerte, tal como NaH o KOtBu en un disolvente, tal como THF o DMF forma los compuestos de pirimidina-2,4-diona deseados de fórmula **6**. La introducción del sustituyente R² mediante alquilación forma el compuesto de pirimidin-2,4-diona sustituida con etinil-fenilo y etinil-piridilo deseado de fórmula general **I** (esquema 1).

Hablando de manera general, la secuencia de etapas usada para sintetizar los compuestos de fórmula I también puede modificarse en determinados casos.

Esquema 2



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

Hablando de manera general, la secuencia de etapas usada para sintetizar los compuestos de fórmula **I** también puede modificarse en determinados casos.

Ensayo biológico y datos:

Determinación de los valores de CE₅₀ usando un ensayo de movilización de Ca²⁺ *in vitro* sobre mGlu4 humano recombinante expresado en células HEK293:

Se generó una línea celular HEK-293 monoclonal transfectada de manera estable con un ADNc que codifica el receptor de mGlu4 humano; para el trabajo con Moduladores Alostéricos Positivos (PAM) de mGlu4, se seleccionó una línea celular con bajos niveles de expresión de receptor y baja actividad de receptor constitutiva para permitir la diferenciación de actividad agonista frente a PAM. Las células se cultivaron de acuerdo con protocolos estándar (Freshney, 2000) en medio Eagle modificado de Dulbecco con alta glucosa suplementado con glutamina 1 mM, suero de ternero bovino inactivado por calor al 10 % (vol/vol), penicilina/estreptomicina, higromicina 50 µg/ml y blasticidina 15 µg/ml (todos los reactivos y antibióticos de cultivo celular son de Invitrogen, Basilea, Suiza).

Aproximadamente 24 horas antes de un experimento, se sembraron 5×10^4 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina. Las células se cargaron con Fluo-4AM 2,5 µM en tampón de carga (1 x HBSS, HEPES 20 mM) durante 1 h a 37 °C y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un dispositivo Functional Drug Screening System 7000 (Hamamatsu, París, Francia), y se añadieron 11 diluciones en serie semilogarítmicas de los compuestos de ensayo a 37 °C y las células se incubaron durante 10-30 min con registro en línea de la fluorescencia. Después de esta etapa de preincubación, se añadió el ácido (2S)-2-amino-4-fosfobutanoico (L-AP4) agonista a las células a una concentración correspondiente a la CE_{20} con registro en línea de la fluorescencia; para dar cuenta de las variaciones diarias en la capacidad de respuesta de las células, se determinó la CE_{20} de L-AP4 inmediatamente después de cada experimento registrando una curva de respuesta a dosis completa de L-AP4.

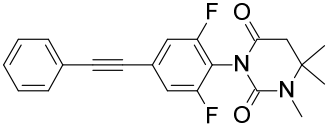
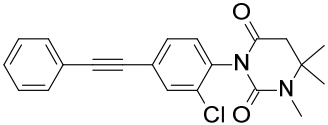
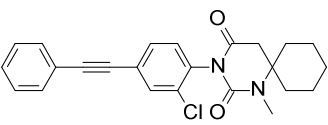
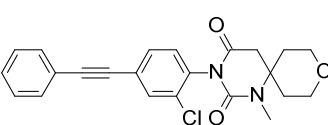
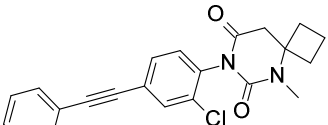
Las respuestas se midieron como aumento de pico en la fluorescencia menos basal (es decir, fluorescencia sin adición de L-AP4), se normalizaron al efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturantes de L-AP4. Las gráficas se representaron con el % máximo estimulador usando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa de manera interactiva los datos usando el algoritmo Levenburg Marquardt. La ecuación del análisis de competición de un solo sitio usada fue $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, donde y es el % de efecto estimulador máximo, A es la y mínima, B es la y máxima, C es la CE_{50} , x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se calcularon la CE_{50} (concentración de fármaco a la que se logró el 50 % de la activación máxima del receptor), el coeficiente de Hill así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturadoras de L-AP4 (véase la Fig. 1).

Las señales obtenidas durante la preincubación con los compuestos de ensayo de PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración de CE_{20} de L-AP4) fueron indicativas de actividad agonista, la ausencia de dichas señales fueron demostrativas de la ausencia de actividades agonistas. Una depresión de la señal observada después de la

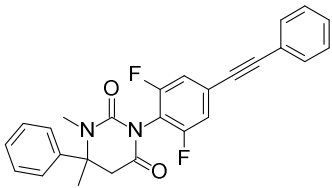
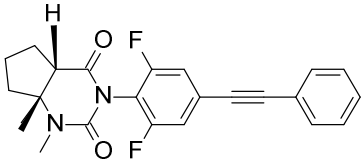
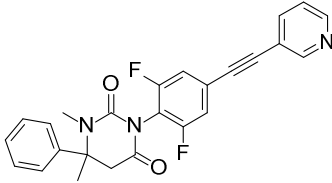
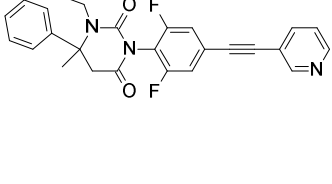
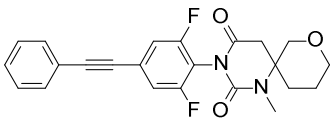
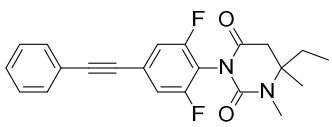
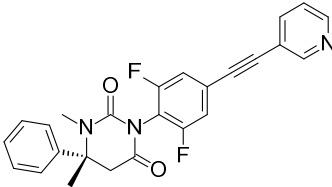
adición de la concentración de CE₂₀ de L-AP4 fue indicativo de una actividad inhibidora del compuesto de ensayo.

Fig. 1: Ilustración del esbozo experimental para el ensayo de exploración de movilización de Ca²⁺ de PAM de mGlu4 y la determinación de los valores de CE₅₀ y E_{máx}.

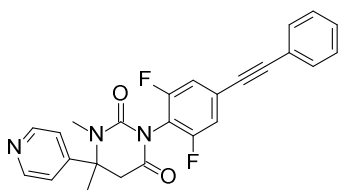
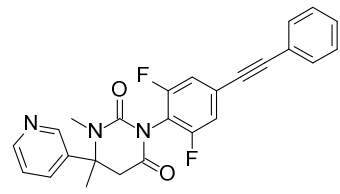
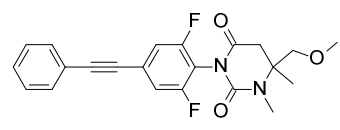
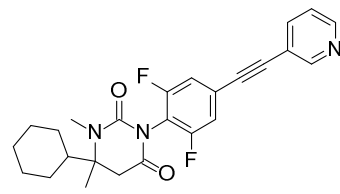
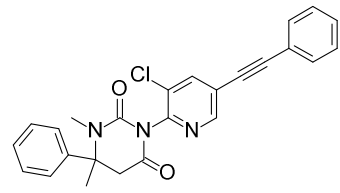
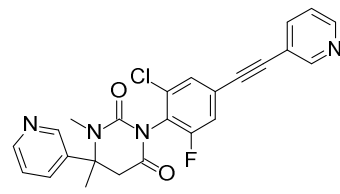
Lista de Ejemplos y datos:

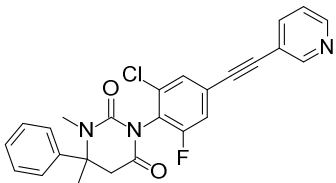
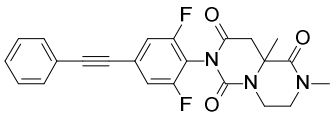
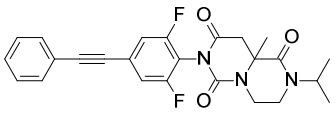
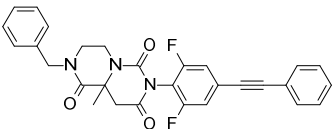
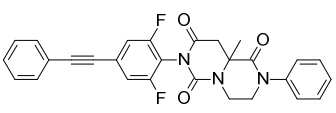
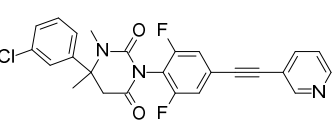
	Estructura	Nombre	CE ₅₀ (nM) PAM de mGlu4	Ef. (%)
1		3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	92	191
2		3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	341	107
3		3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-1,3-diazaespiro[5.5]undecan-2,4-diona	245	105
4		3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecan-2,4-diona	388	103
5		7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonan-6,8-diona	304	93

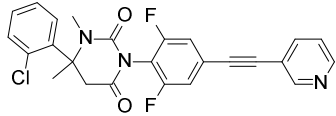
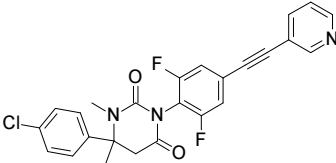
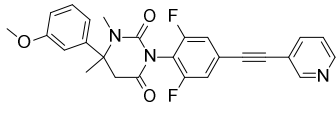
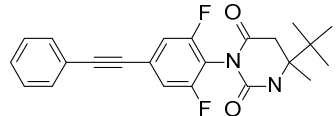
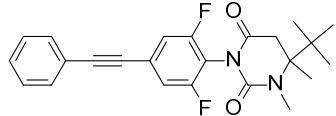
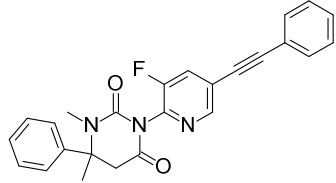
6		8-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-metil-6,8-diazaespiro[4.5]decan-7,9-diona	72	142
7		(5RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,5,6,6-tetrametil-hexahidropirimidin-2,4-diona	157	148
8		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-3,4,9,9a-tetrahidro-1H-pirimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-diona	144	107
9		3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	429	110
10		3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-etil-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	256	169
11		(4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-4aH-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona o	163	131
12		(5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-metil-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decan-7,9-diona	260	115

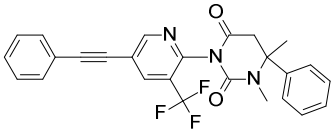
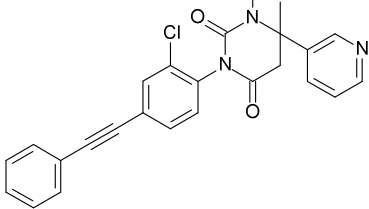
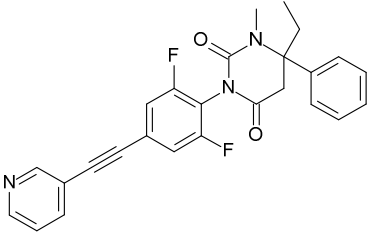
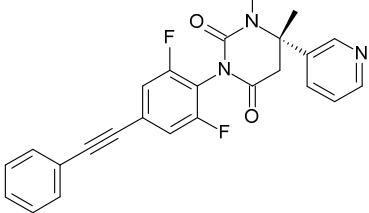
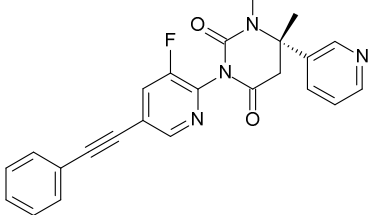
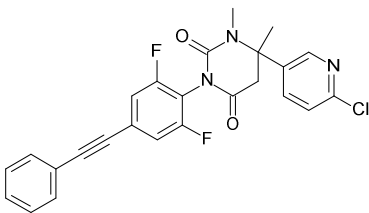
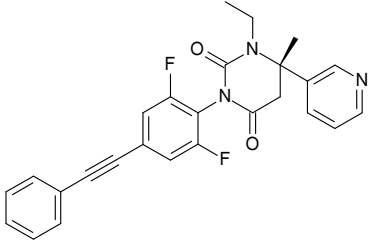
13		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	28	119
14		(4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7a-dimetil-4a,5,6,7-tetrahidrociclopenta[d]pi rimidin-2,4-diona	125	119
15		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	100	134
16		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	105	136
17		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-8-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecan-2,4-diona	183	129
18		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	49	241
19		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	50	178

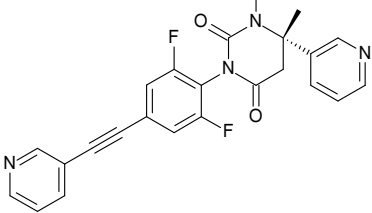
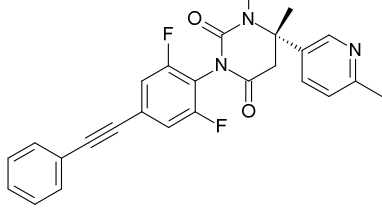
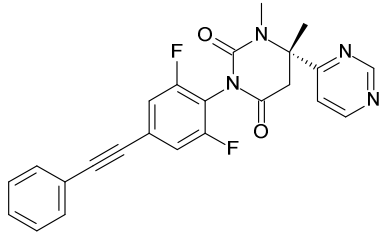
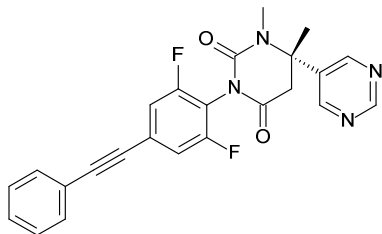
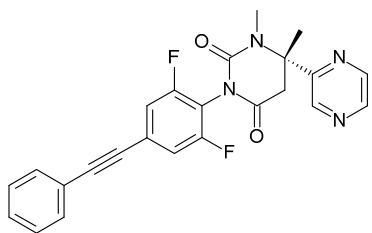
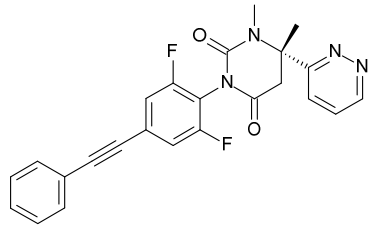
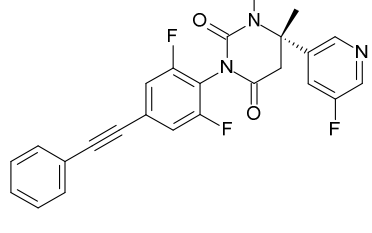
20		(6R)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	239	175
21		3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-hexahidropirimidin-2,4-diona	145	106
22		3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-1-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona	73	137
23		(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona	947	126
24		(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]hexahidro pirimidin-2,4-diona	254	126
25		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona.	83	105
26		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-isopropil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	64	107
27		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	72	99

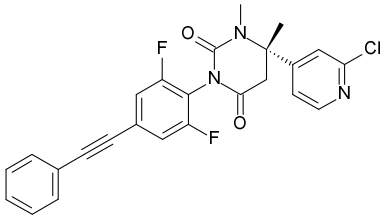
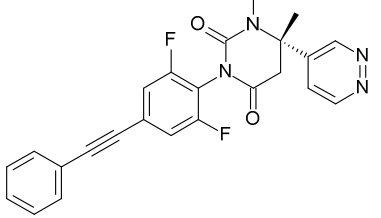
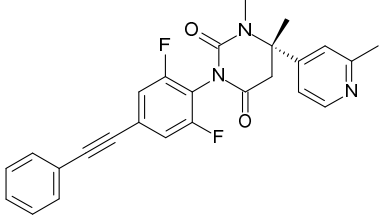
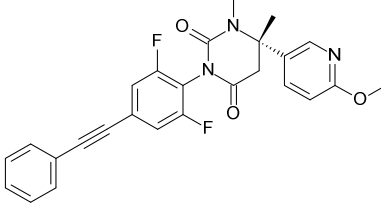
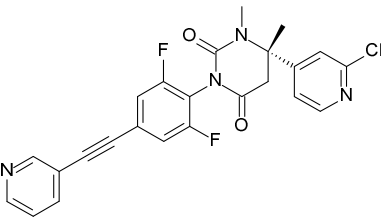
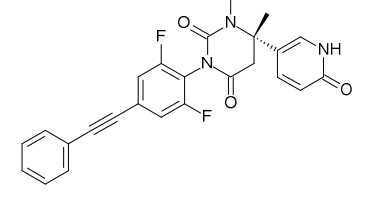
28		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	112	105
29		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	109	144
30		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(metoximetil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	123	103
31		(6RS)-6-ciclohexil-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	245	117
32		(6RS)-3-[3-cloro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	155	103
33		(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	171	142

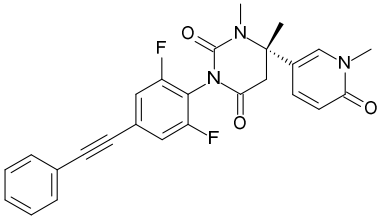
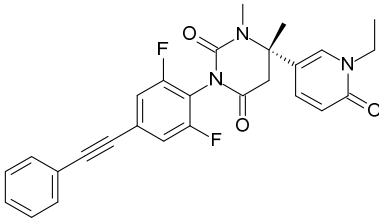
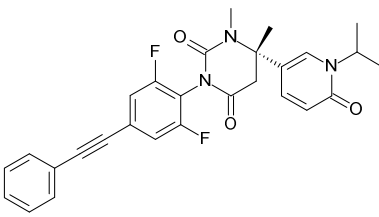
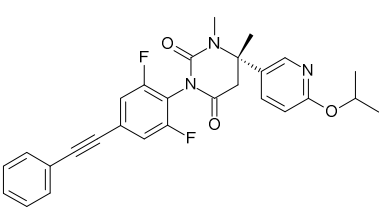
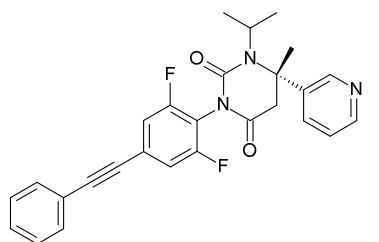
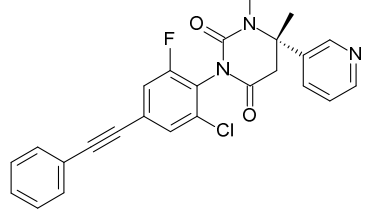
34		(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etini]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	135	150
35		(9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletini]fenil]-2,9 a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	158	131
36		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletini]fenil]-2-isopropil-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	169	128
37		(9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletini]fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	131	97
38		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletini]fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona o	31	105
39		(6RS)-6-(3-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etini]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	224	112

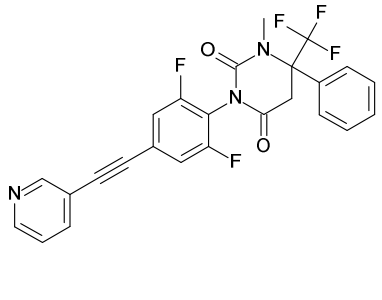
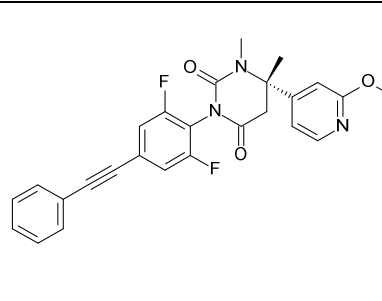
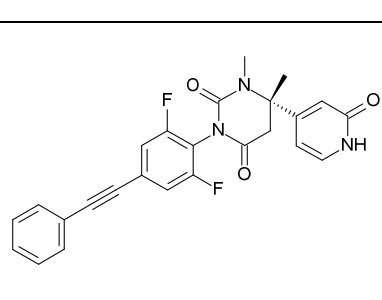
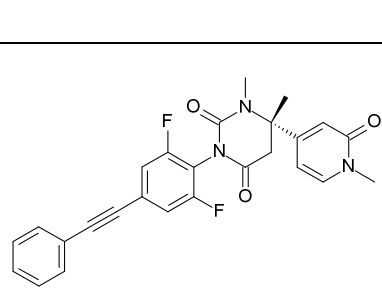
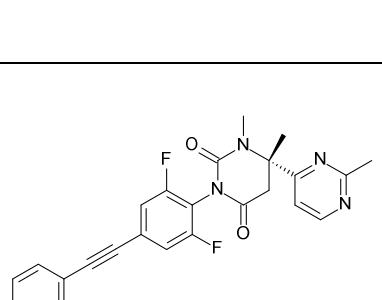
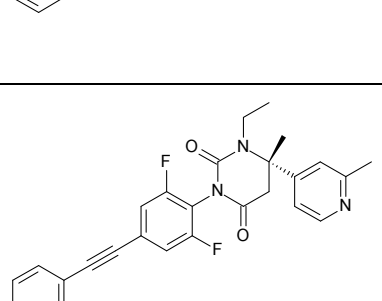
40		(6RS)-6-(2-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	394	109
41		(6RS)-6-(4-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	229	115
42		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	165	116
43		(6RS)-6-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona	75	92
44		(6RS)-6-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	66	109
45		(6RS)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	72	107

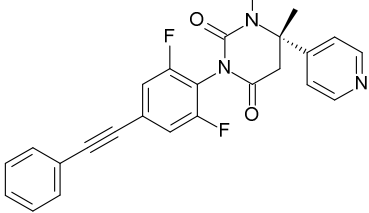
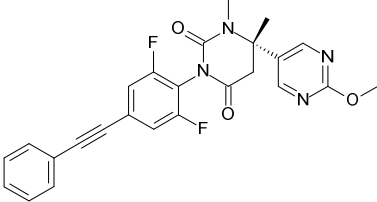
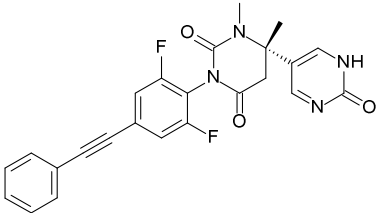
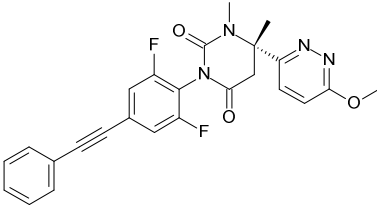
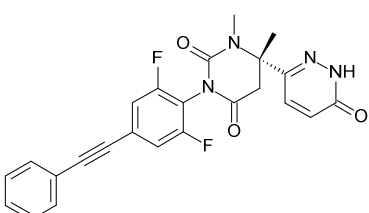
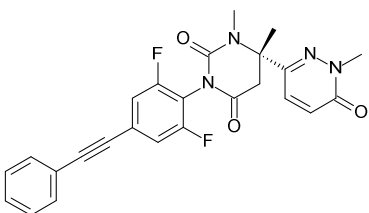
46		(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona	116	105
47		(6RS)-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	132	121
48		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-6-etil-1-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona	88	108
49		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	37	98
50		(6S)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	104	164
51		(6RS)-6-(6-cloro-3-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	88	108
52		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	48	99

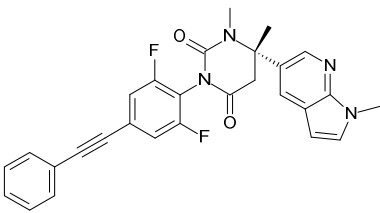
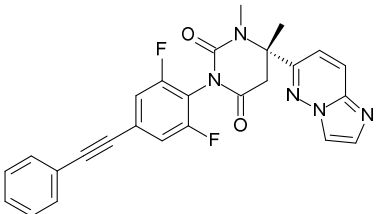
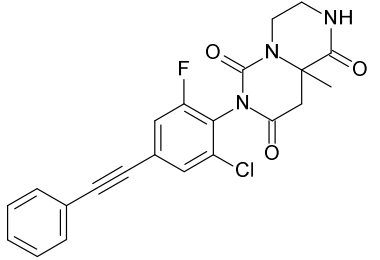
53		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etini]]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	80	110
54		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-metil-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	70	98
55		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	44	106
56		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-5-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	79	99
57		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirazin-2-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	117	102
58		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	49	99
59		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(5-fluoro-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	75	89

60		(6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	38	113
61		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona	84	136
62		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	56	102
63		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoksi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	42	109
64		(6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	124	119
65		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	36	123

66		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	43	114
67		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-etil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	56	106
68		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-isopropil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	44	113
69		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-isopropoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	97	95
70		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-isopropil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	73	106
71		(6S)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	148	105

72		(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridil)etil]fenil]-1-metil-6-fenil-6-(trifluorometil)hexahidro pirimidin-2,4-diona	82	91
73		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoksi-4-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	47	120
74		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-piridin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	42	116
75		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-2-oxo-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	55	108
76		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-metilpirimidin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	103	111
77		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	68	111

78		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona	68	111
79		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	46	105
80		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-pirimidin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	185	105
81		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	28	100
82		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	18	115
83		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	42	116

84		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona	40	114
85		(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-6-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona	57	88
86		(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-phenylethynil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona	108	100

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, también puede efectuarse la administración por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no se requieren normalmente vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Pueden usarse adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares para soluciones acuosas para inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), pero por norma general no son

necesarios. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos y líquidos y similares.

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

Tal como se ha mencionado anteriormente, también son un objeto de la presente invención medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte, al igual que lo es un proceso para la producción de dichos medicamentos que comprende juntar uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de dosificación galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

Tal como se mencionó además anteriormente, también es un objeto de la presente invención el uso de los compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos útiles en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades anteriormente citadas.

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

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

Comprimidos de la composición a continuación y fabricados de modo convencional:

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

Procedimiento de fabricación

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

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

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

Procedimiento de fabricación

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

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

Se fabrican soluciones para inyección de la siguiente composición:

ingrediente	mg/solución para inyección
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. a pH 5.0
agua para soluciones inyectables	a 1,0 ml

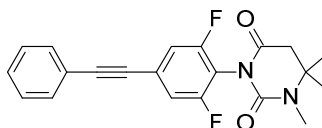
Procedimiento de fabricación

Un compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad restante de agua. La solución se filtra, se rellena en viales usando un exceso adecuado y se esterilizan.

Sección experimental:

Ejemplo 1

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



Etapas 1: 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina

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

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

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

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

Se disolvió 3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-metil-butanoato de metilo (248 mg, 0,64 mmol) (*Ejemplo 1, etapa 2*) en THF (3 ml) y se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (31 mg, 0,77 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía

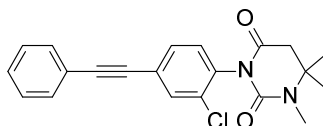
ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice que eluía con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. La 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (90 mg, rendimiento del 40 %) se obtuvo como sólido de color amarillo claro. EM: $m/e = 355,2$ ($M+H^+$).

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

Se disolvió 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (45 mg, 0,127 mmol) (*Ejemplo 1, etapa 3*) en DMF (1 ml) y se añadieron carbonato de cesio (83 mg, 0,25 mmol, 2 equiv.) y yodometano (27 mg, 12 μ l, 0,19 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó con isolate®. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice que eluía con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 60:40. La 3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (28 mg, rendimiento del 60 %) se obtuvo como sólido de color blanco, EM: $m/e = 369,2$ ($M+H^+$).

Ejemplo 2

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



Etapas 1: 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina

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

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

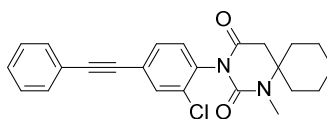
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 353,1/355,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (*Ejemplo 2, etapa 1*) 3-amino-3-metilbutanoato de metilo.

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

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

Ejemplo 3

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



Etapla 1: 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbonilamino]ciclohexil]acetato de metilo

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

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

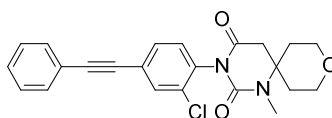
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color pardo claro, EM: $m/e = 393,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 usando K_{OT}Bu en vez de NaH partiendo de 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbonilamino]ciclohexil]acetato de metilo (*Ejemplo 3, etapa 1*).

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

El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color pardo, EM: $m/e = 407,3/409,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 4, mediante el uso de K₂CO₃ en vez de Cs₂CO₃ partiendo de 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,3-diazaespiro[5.5]undecan-2,4-diona (*Ejemplo 3, etapa 2*) y yodometano.

Ejemplo 4

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



Etapla 1: 2-[4-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidropiran-4-il]acetato de metilo

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

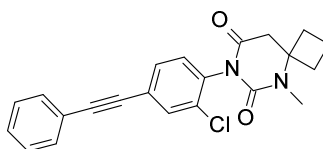
Etapla 2: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecan-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color pardo claro, EM: $m/e = 395,2/397,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 usando K_{OT}Bu en vez de NaH partiendo de 2-[4-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidropiran-4-il]acetato de metilo (*Ejemplo 4, etapa 1*).

Etapla 3: 3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-9-oxa-1,3-diazaespiro[5.5]undecan-2,4-

diona

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

Ejemplo 5**7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5-metil-5,7-diazaespiro[3.5]nonan-6,8-diona**Etapas 1: 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbonilamino]ciclobutil]acetato de metilo

Se disolvió 2-cloro-4-(2-feniletinil)anilina (*Ejemplo 2, etapa 1*) (300 mg, 1,32 mmol) en tolueno (5,0 ml) y se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (156 mg, 0,53 mmol, 0,4 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a 110 °C. Se añadieron a la mezcla Et_3N (667 mg, 0,91 ml, 6,59 mmol, 5 equiv.) y 2-(1-aminociclobutil)acetato de metilo (171 mg, 0,94 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que eluía con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. El 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbonilamino]ciclobutil]acetato de metilo deseado (385 mg, rendimiento del 74 %) se obtuvo como sólido de color amarillo, EM: m/e = 397,3/399,3 ($M+H^+$).

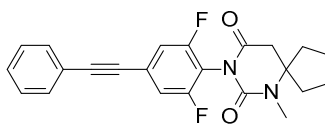
Etapas 2: 7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,7-diazaespiro[3.5]nonan-6,8-diona

El tratamiento de 2-[1-[[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]carbonilamino]ciclobutil]acetato de metilo (*Ejemplo 5, etapa 1*) usando química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 usando $KOtBu$ en vez de NaH formó el ácido correspondiente que se transformó mediante tratamiento con $SOCl_2$ en el correspondiente cloruro ácido se cicla para formar el compuesto del título que se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: m/e = 365,2/367,3 ($M+H^+$).

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

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: m/e = 379,2/381,1 ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 4 usando NaH en vez de Cs_2CO_3 partiendo de 7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-5,7-diazaespiro[3.5]nonan-6,8-diona (*Ejemplo 5, etapa 2*) y yodometano.

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



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

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

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

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

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

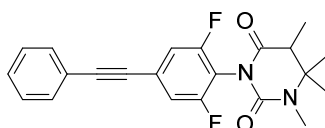
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: m/e = 381,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1 a partir de 8-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-6,8-diazaespiro[4.5]decan-7,9-diona (*Ejemplo 6, etapa 2*) y fenilacetileno.

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

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

Ejemplo 7

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



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

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

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

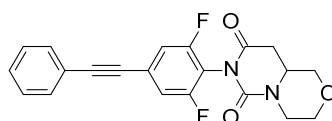
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 369,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 partiendo de (2RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-2,3-dimetil-butanoato de metilo (*Ejemplo 7, etapa 1*).

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

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

Ejemplo 8

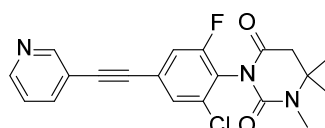
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9,9a-tetrahidro-1H-pirimido[6,1-c][1,4]oxazin-6,8-diona



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

Ejemplo 9

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



Etapla 1: 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina

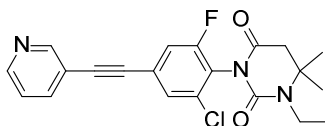
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color naranja, EM: $m/e = 247,1/249,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1 a partir de 4-bromo-2-cloro-6-fluoroanilina y 3-etinilpiridina.

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

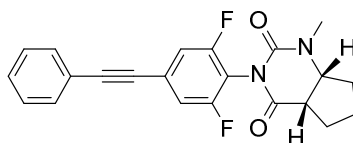
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 372,2/374,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2 partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (*Ejemplo 9, etapa 1*) 3-amino-3-metilbutanoato de metilo.

Etapla 3: 3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6,6-trimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

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

Ejemplo 10**3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1-etil-6,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**

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

Ejemplo 11**(4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-metil-5,6,7,7a-tetrahidro-4aH-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diona o****Etapla 1: (1RS,2SR)-2-[[2,6-difluoro-4-(2-**

feniletinil)fenil]carbamoilamino]ciclopentanocarboxilato de etilo

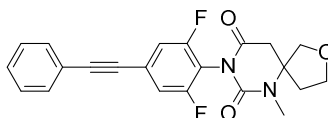
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 413,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y clorhidrato de (1RS,2SR)-2-aminociclopentanocarboxilato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

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

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

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

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

Ejemplo 12**(5RS)-8-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-2-oxa-6,8-diazaespiro[4.5]decan-7,9-diona o**Etapas 1: 2-[(3RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahydrofuran-3-il]acetato de metilo

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

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

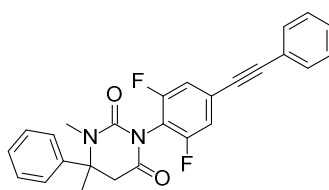
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 383,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 partiendo de (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahydrofuran-3-il]acetato de metilo (*Ejemplo 12, etapa 1*).

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

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

Ejemplo 13

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



Etapas 1: (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo

El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color pardo, EM: $m/e = 463,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

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

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

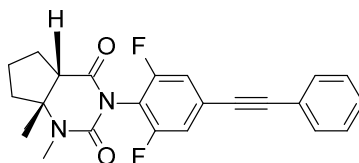
Etapas 3: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona

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

Ejemplo 14

(4aRS,7aRS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,7a-dimetil-4a,5,6,7-

tetrahidrociclopenta[d]pirimidin-2,4-diona.



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

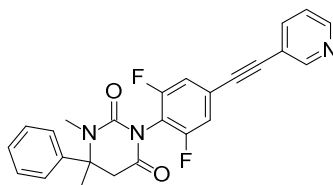
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 381,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, partiendo de 2,6-difluoro-4-phenylethynyl-phenylamine (*Ejemplo 1, etapa 1*) y clorhidrato del ácido (1RS,2SR)-2-amino-2-methylcyclopentanecarboxylic.

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

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 395,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 4 partiendo de (4aRS,7aSR)-3-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-7a-metil-4a,5,6,7-tetrahydro-1H-cyclopenta[d]pyrimidin-2,4-dione (*Ejemplo 14, etapa 1*) and iodoethane.

Ejemplo 15

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



Etapas 1: 2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]anilina

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color pardo claro, EM: $m/e = 231,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1 a partir de 2,6-difluoro-4-iodoaniline and 3-ethynylpyridine.

Etapas 2: (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]fenil]carbamoylamino]-3-phenyl-butanate of ethyl

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 464,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1 partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]aniline (*Ejemplo 15, etapa 1*) and (3RS)-3-amino-3-phenyl-butanate of ethyl.

Etapas 3: (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-pyridyl)ethynyl]fenil]-6-metil-6-phenyl-hexahidropirimidin-

2,4-diona

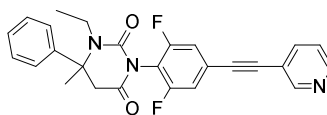
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 418,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 partiendo de (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]carbamoilamino]-3-fenil-butanoato de etilo (*Ejemplo 15, etapa 2*).

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

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

Ejemplo 16

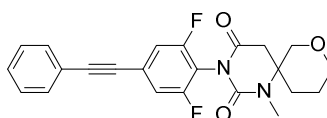
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1-etil-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 17

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



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

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

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

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 397,3$

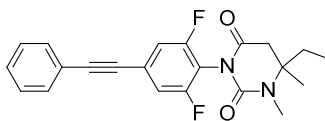
($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 partiendo de metil (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]tetrahidropiran-3-il]acetato de metilo (*Ejemplo 17, etapa 1*).

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

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

Ejemplo 18

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



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

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

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

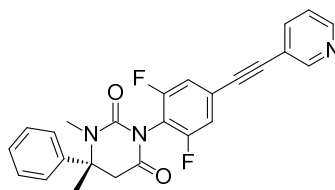
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 369,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 partiendo de (3RS)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]carbamoilamino]-3-metil-pentanoato de metilo (*Ejemplo 18, etapa 1*).

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

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

Ejemplo 19

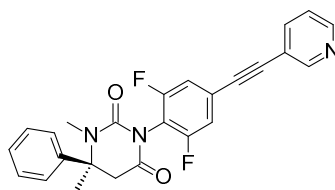
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



El compuesto del título, un sólido de color blanco, EM: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), se preparó mediante separación de (6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (*Ejemplo 15*) usando una columna quiral (Chiralpak AD con heptano:isopropanol 60:40 como solvente) recogiendo el pico A.

Ejemplo 20

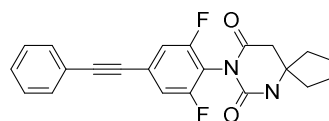
(6R)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 21

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



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

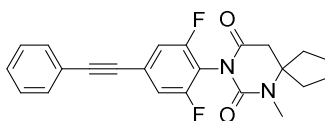
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 415,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) 3-amino-3-etilpentanoato de metilo.

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

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

Ejemplo 22

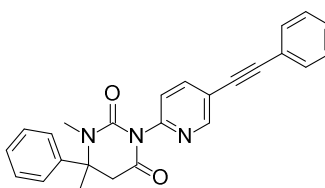
3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6,6-dietil-1-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 23

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



Etapas 1: 5-(2-feniletinil)piridin-2-amina

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 195,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1 a partir de 5-yodopiridin-2-amina y fenilacetileno.

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

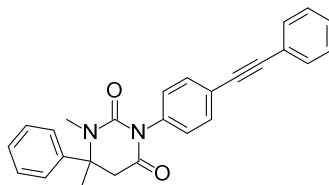
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 428,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2 partiendo de 5-(2-feniletinil)piridin-2-amina (*Ejemplo 23, etapa 1*) y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

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

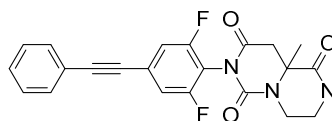
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 382,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3 para formar el ácido correspondiente y mediante el uso de SOCl_2 para formar el producto deseado a partir de (3RS)-3-fenil-3-[[5-(2-feniletinil)-2-piridil]carbamoilamino]butanoato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

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

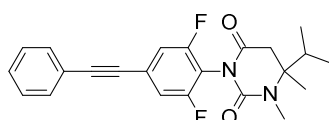
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 396,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 4 partiendo de (6RS)-6-metil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona (*Ejemplo 23, etapa 3*) y yodometano.

Ejemplo 24**(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[4-(2-feniletinil)fenil]hexahidropirimidin-2,4-diona**

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

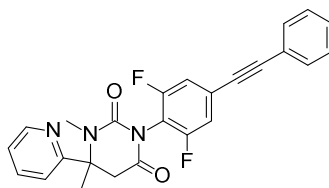
Ejemplo 25**(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona.**

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

Ejemplo 26**(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-isopropil-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**

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

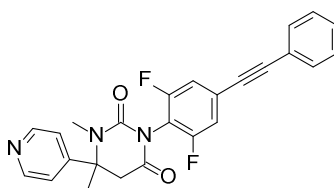
Ejemplo 27**(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**



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

Ejemplo 28

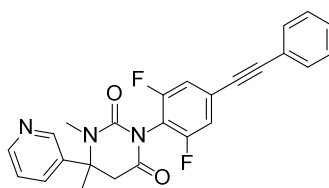
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 29

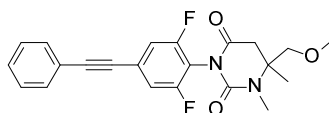
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 30

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

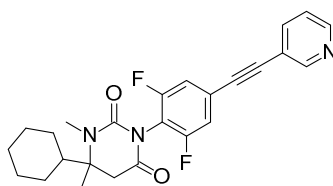


El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 399,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3RS)-3-amino-4-

metoxi-3-metil-butanoato de metilo.

Ejemplo 31

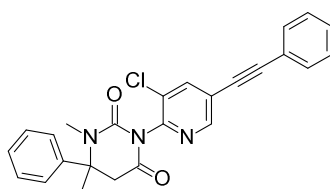
(6RS)-6-ciclohexil-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 32

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



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

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

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

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

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

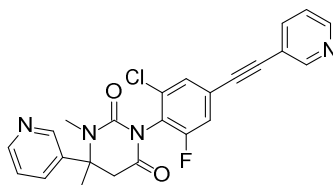
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 408,1/410,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 4 partiendo de (6RS)-3-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-6-metil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (*Ejemplo 32, etapa 2*) y yodometano.

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

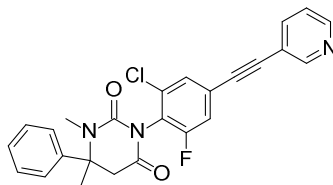
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, EM: $m/e = 430,2/432,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 1 a partir de (6RS)-3-(5-bromo-3-cloro-2-piridil)-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona (*Ejemplo 32, etapa 3*) y fenilacetileno.

Ejemplo 33

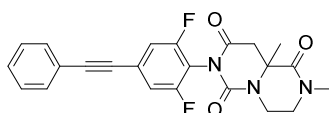
(6RS)-3-[2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



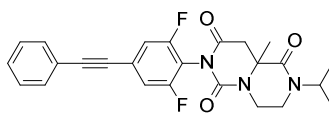
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color pardo claro, EM: $m/e = 449,2/451,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 13 partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (*Ejemplo 9, etapa 1*) y metil (3RS)-3-amino-3-(piridin-3-ilo).

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

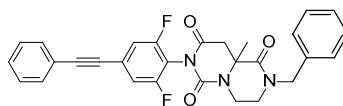
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 448,2/450,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 13 partiendo de 2-cloro-6-fluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (*Ejemplo 9, etapa 1*) y (3RS)-3-amino-3-fenil-butanoato de etilo.

Ejemplo 35**(9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2,9 a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona**

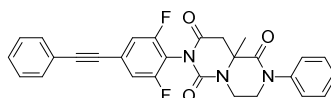
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 424,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 4 partiendo de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazin[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona (*Ejemplo 25*) y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

Ejemplo 36**(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-isopropil-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona**

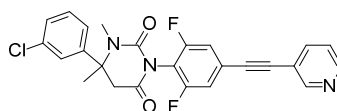
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 452,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 4 usando NaH en vez de Cs_2CO_3 partiendo de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazin[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona (*Ejemplo 25*) y 2-yodopropano.

Ejemplo 37**(9aRS)-2-bencil-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona**

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

Ejemplo 38**(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona o**

Se disolvió (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona (*Ejemplo 25*) (80 mg, 0,195 mmol) en dioxano (2,5 ml). Se añadieron Cs_2CO_3 (96 mg, 0,293 mmol, 1,5 equiv.), yodobenceno (0,028 ml, 52 mg, 0,254 mmol, 1,3 equiv.), acetato de paladio (II) (8,8 mg, 0,039 mmol, 0,2 equiv.) y Xantphos® (34 mg, 0,059 mmol, 0,3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se evaporó y se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que eluía con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. La (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-fenil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-1,6,8-triona deseada (19 mg, rendimiento del 20 %) se obtuvo como sólido de color pardo claro. EM: $m/e = 486,2$ ($M+H^+$).

Ejemplo 39**(6RS)-6-(3-clorofenil)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etinil]fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona**

Etapas 1: N-[1-(3-clorofenil)etiliden]-2-metil-propan-2-sulfamida-rac

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

Etapas 2: (3RS)-3-[[[(RS)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo

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

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

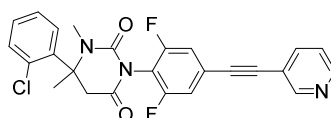
Se disolvió (3RS)-3-[[[(RS)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3-clorofenil)butanoato de metilo (*Ejemplo 39, etapa 2*) (2,44 g, 7,35 mmol) en 20 ml de dioxano y se añadió HCl (4N en dioxano) (9,2 ml, 36,8 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción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

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

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

Ejemplo 40

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



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

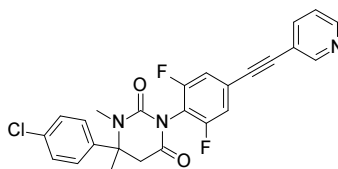
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color pardo, EM: $m/e = 228,1/230,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 39, etapas 1, 2 y 3 partiendo de 1-(2-clorofenil)etanona.

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

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

Ejemplo 41

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



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

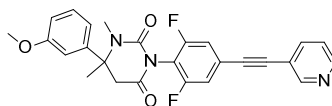
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color pardo, EM: $m/e = 228,1/230,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 39, etapas 1, 4 y 3 partiendo de 1-(2-clorofenil)etanona.

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

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

Ejemplo 42

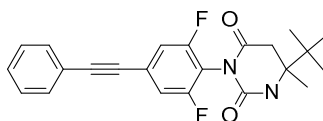
(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-6-(3-metoxifenil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 43

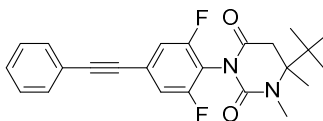
(6RS)-6-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-metil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 44

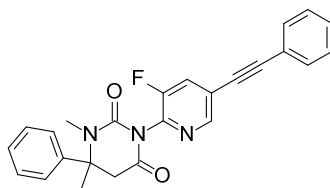
(6RS)-6-terc-butil-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 45

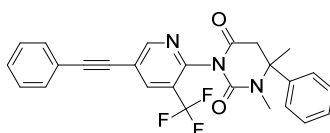
(6RS)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-fenil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 46

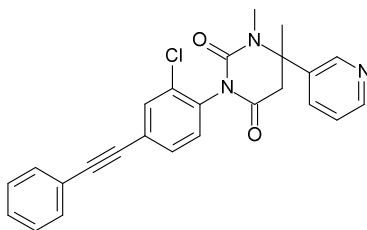
(6RS)-1,6-dimetil-6-fenil-3-[5-(2-feniletinil)-3-(trifluorometil)-2-piridil]hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 47

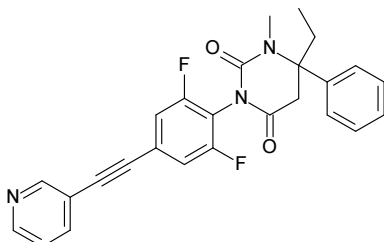
(6RS)-3-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 48

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

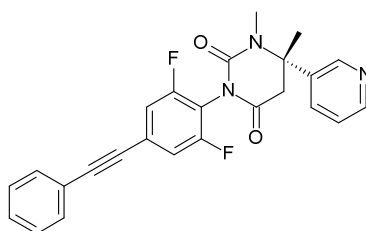


El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 446,2$

(M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 13 partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etilil]anilina (*Ejemplo 15, etapa 1*) y (3RS)-3-amino-3-fenilpentanoato de metilo.

Ejemplo 49

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



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

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

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

Se disolvió acetato de metilo (10,4 g, 11,1 ml, 140 mmol, 3 equiv.) en 200 ml de THF seco y se enfrió la solución a -70 °C. Se añadió gota a gota LDA (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno) (70,2 ml, 140 mmol, 3 equiv.) de -75 °C a -65°C y la mezcla se agitó durante 45 minutos a -70°C. Se añadió gota a gota triisopropóxido de clorotitanio (36,6 g, 140 mmol, 3 equiv.) disuelto en 20 ml de THF seco de -75°C a -65°C y la mezcla se agitó durante 45 minutos a -70°C. Se añadió gota a gota (R,E)-2-metil-N-[1-(3-piridil)etiliden]propan-2-sulfinamida (*Ejemplo 49, etapa 1*) (10,5 g, 46,8 mmol) disuelto en 20 ml de THF seco de -75°C a -65°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a -70°C. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió acetato de etilo a la suspensión formada y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión formada se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice que eluía con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0. El (3S)-3-[[[(R)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3-piridil)butanoato de metilo deseado (13,6 g, rendimiento del 97 %) se obtuvo como un aceite de color amarillo, EM: m/e = 299,1 ($M+H^+$).

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

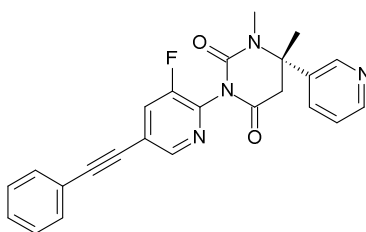
Se disolvió (3S)-3-[[[(R)-terc-butilsulfinil]amino]-3-(3-piridil)butanoato de metilo (*Ejemplo 49, etapa 2*) (8,5 g, 22,8 mmol) en 35 ml de MeOH y se añadió HCl (4N en dioxano) (110 ml, 440 mmol, 20 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó y se extrajo con solución saturada de Na_2CO_3 y tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice que eluía con un gradiente de metanol:diclorometano de 0:100 a 85:15. El (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo deseado (4,1 g, rendimiento del 93 %) se obtuvo como un aceite de color pardo, EM: m/e = 195,1 ($M+H^+$).

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

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

Ejemplo 50

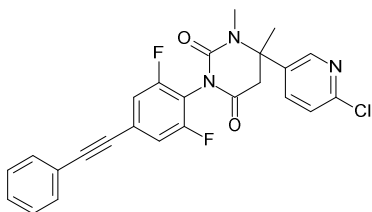
(6S)-3-[3-fluoro-5-(2-feniletinil)-2-piridil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 51

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



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

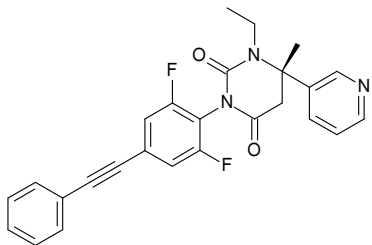
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color pardo claro, EM: $m/e = 229,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 39, etapas 1, -3 y 3 partiendo de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona.

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

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

Ejemplo 52

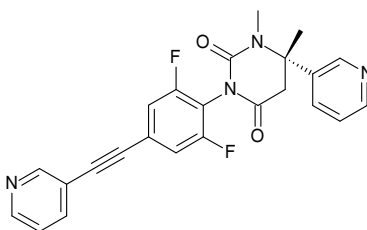
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 53

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



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

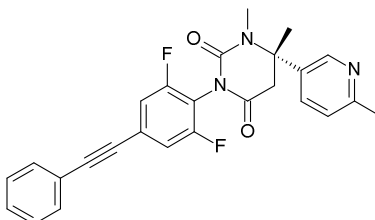
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 458,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, Ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-yodo-fenilamina t (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (*Ejemplo 49, etapa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

Etapas 2: **(6S)-3-[2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]fenil]-1,6-dimetil-6-(3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**

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

Ejemplo 54

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

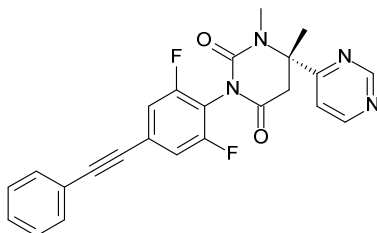


Etapas 1: **(3S)-3-amino-3-(6-metil-3-piridil)butanoato de metilo**

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

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

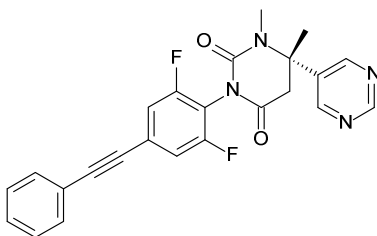
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 446,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, Ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-(6-metil-3-piridil)butanoato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

Ejemplo 55**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-4-il-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapas 1: (3S)-3-amino-3-pirimidin-4-il-butanoato de metilo**

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

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

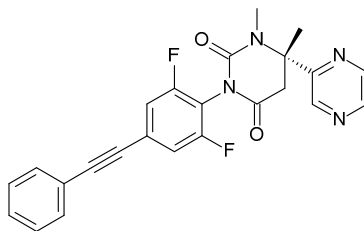
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, Ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-pirimidin-4-il-butanoato de metilo (*Ejemplo 55, etapa 1*).

Ejemplo 56**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirimidin-5-il-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapas 1: (3S)-3-amino-3-pirimidin-5-il-butanoato de metilo**

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

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

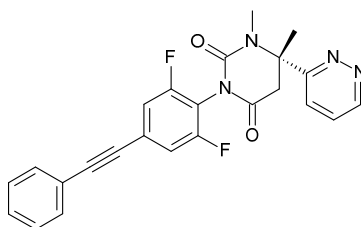
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, EM: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, Ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-pirimidin-5-il-butanoato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

Ejemplo 57**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-pirazin-2-il-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapas 1: (3S)-3-amino-3-pirazin-2-il-butanoato de metilo**

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

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

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

Ejemplo 58**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapas 1: (3S)-3-amino-3-piridazin-3-il-butanoato de metilo**

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

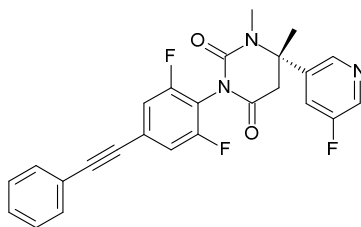
Etapas 2: (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-piridazin-3-il-hexahidropirimidin-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 433,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-

fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-piridazin-3-il-butanoato de metilo (*Ejemplo 58, etapa 1*).

Ejemplo 59

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



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

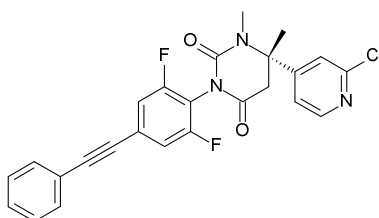
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo, EM: $m/e = 213,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, -3 y 3 partiendo de 1-(5-fluoropiridin-3-il)etanona.

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

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

Ejemplo 60

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



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

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

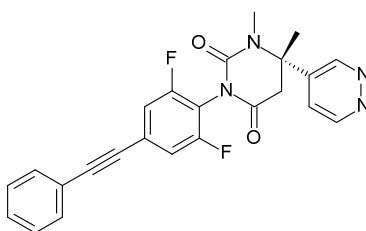
Etapas 2: (6S)-6-(2-cloro-4-piridil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 466,2/468,2$

($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, Ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-(2-cloro-4-piridil)butanoato de metilo (*Ejemplo 60, etapa 1*).

Ejemplo 61

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



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

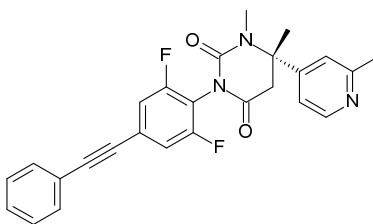
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color pardo claro, EM: $m/e = 196,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, -4 y 3 partiendo de 1-(piridazin-3-il)etanona.

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

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

Ejemplo 62

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



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

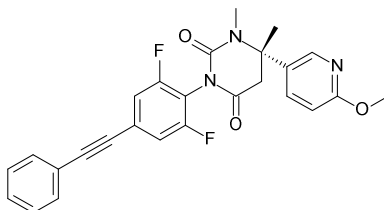
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, EM: $m/e = 209,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, -4 y 3 partiendo de 1-(2-metilpiridin-3-il)etanona.

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

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

Ejemplo 63

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



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

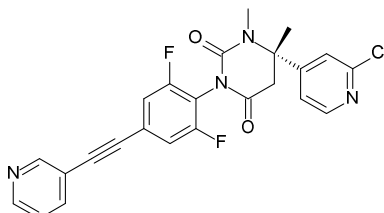
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, EM: $m/e = 225,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, -3 y 3 partiendo de 1-(6-metoxipiridin-3-il)etanona.

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

El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro, EM: $m/e = 462,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-(6-metoxi-3-piridil)butanoato de metilo (*Ejemplo 63, etapa 1*).

Ejemplo 64

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

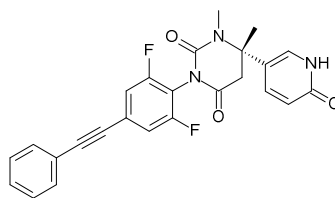


El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color naranja, EM: $m/e = 467,1/469,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, Ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4 partiendo de 2,6-difluoro-4-[2-(3-piridil)etnil]anilina (*Ejemplo 15, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-(2-cloro-4-piridil)butanoato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

Ejemplo 65

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

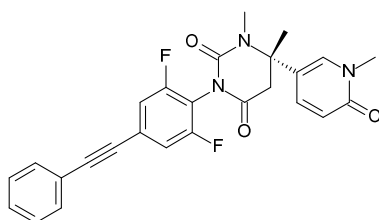
il)hexahidropirimidin-2,4-diona



Se disolvió (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (*Ejemplo 63*) (65 mg, 0,14 mmol) en cloroformo (1,0 ml) y se añadió BBr_3 (1 M en diclorometano) (170 μl , 0,17 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas a 60 °C. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con solución saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se cargaron directamente en una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que eluía con un gradiente de metanol:diclorometano de 0:100 a 10:90. La (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (41 mg, rendimiento del 65 %) se obtuvo como sólido de color blanco, EM: $m/e = 448,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 66

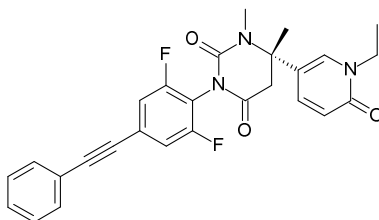
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



Se disolvió (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (40 mg, 0,089 mmol) (*Ejemplo 65*) en DMF (1 ml) y se añadieron carbonato de potasio (37 mg, 0,268 mmol, 3 equiv.), yoduro de tetrabutilamonio (3,3 mg, 0,009 mmol, 0,1 equiv.) y yodometano (25 mg, 11 μl , 0,18 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a 40 °C. La mezcla de reacción se evaporó con isolate®. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice que eluía con un gradiente de metanol:diclorometano de 0:100 a 10:90. La (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-3-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona deseada (35 mg, rendimiento del 85 %) se obtuvo como un aceite incoloro, EM: $m/e = 462,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 67

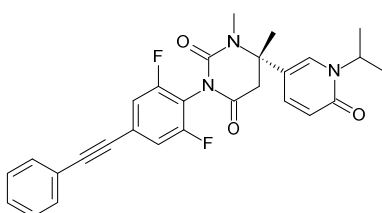
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-etil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 68

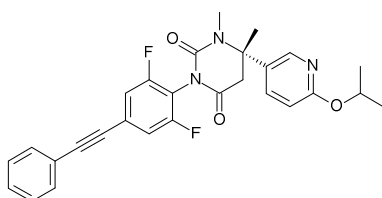
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(1-isopropil-6-oxo-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 69

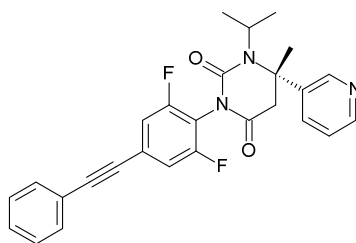
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-isopropoxi-3-piridil)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 70

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



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

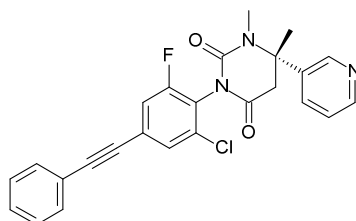
Se disolvió (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato de metilo (*Ejemplo 49, etapa 3*) (200 mg, 1,03 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y se añadieron ácido trifluoroacético (0,16 ml, 2,06 mmol, 2,0 equiv.), acetona (0,23 ml, 3,09 mmol, 3 equiv.) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (406 mg, 1,54 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas a 45 °C. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ y dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice que eluía con un gradiente de metanol:acetato de etilo de 0:100 a 10:90. El (3S)-3-(isopropilamino)-3-(3-piridil)butanoato de metilo deseado (117 mg, rendimiento del 48 %) se obtuvo como líquido de color amarillo claro. EM: m/e = 237,2 (M+H⁺).

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

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

Ejemplo 71

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



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

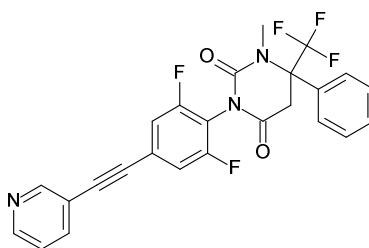
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: m/e = 426,1/428,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2 partiendo de 4-bromo-2-cloro-6-fluoro-anilina y (3S)-3-amino-3-(3-piridil)butanoato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

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

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

Ejemplo 72

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



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

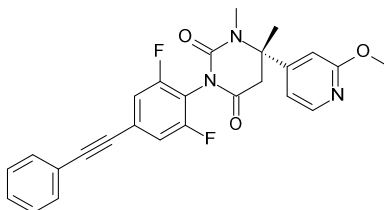
El compuesto del título se obtuvo como un líquido de color amarillo claro, EM: $m/e = 262,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 39, etapas 1, 2 y 3 partiendo de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona.

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

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

Ejemplo 73

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



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

El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, EM: $m/e = 225,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, -4 y 3

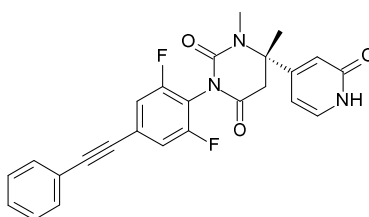
partiendo de 1-(2-metoxipiridin-3-il)etanona (CAS 764708-20-5).

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

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

Ejemplo 74

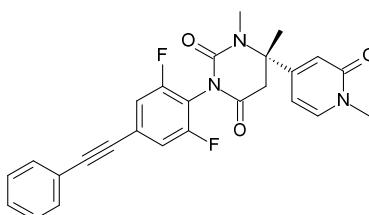
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-piridin-4-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 75

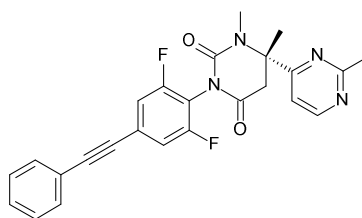
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-2-oxo-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 76

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

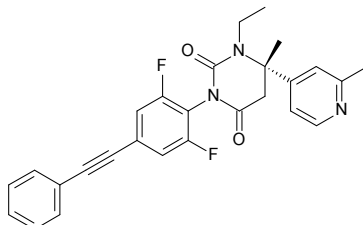


Etapa 1: (3S)-3-amino-3-(2-metilpirimidin-4-il)butanoato de metilo

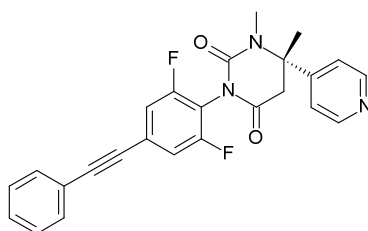
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo claro, EM: $m/e = 210,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3 partiendo de 1-(2-metilpirimidin-4-il)etanona.

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

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

Ejemplo 77**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1-etil-6-metil-6-(2-metil-4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona**

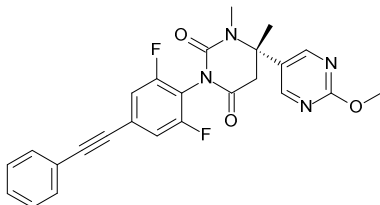
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 460,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 5, etapa 1, Ejemplo 1, etapa 3 y etapa 4 usando yodoetano en vez de yodometano en la última etapa partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo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

Ejemplo 78**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(4-piridil)hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapas 1: (3S)-3-amino-3-(4-piridil)butanoato de metilo**

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

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

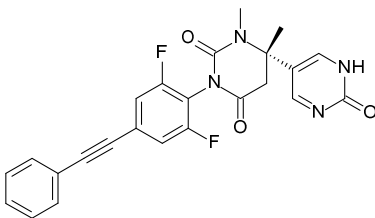
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 432,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-(4-piridil)butanoato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

Ejemplo 79**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapla 1: (3S)-3-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)butanoato de metilo**

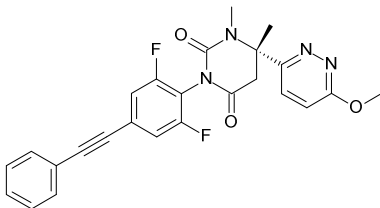
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo, EM: $m/e = 226,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3 partiendo de 1-(2-metoxipirimidin-5-il)etanona.

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

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

Ejemplo 80**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(2-oxo-1H-pirimidin-5-il)hexahidropirimidin-2,4-diona**

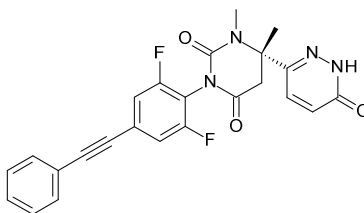
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 449,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 65 partiendo de (6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona (*Ejemplo 79*).

Ejemplo 81**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(6-metoxipiridazin-3-il)-1,6-dimetil-hexahidropirimidin-2,4-diona****Etapla 1: (3S)-3-amino-3-(6-metoxipiperazin-3-il)butanoato de metilo**

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

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

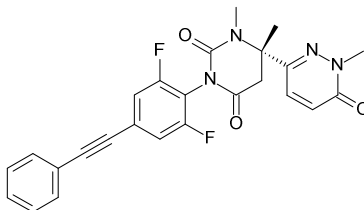
El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color blanco, EM: $m/e = 463,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 usando DMF en vez de tolueno en la etapa 2 partiendo de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (*Ejemplo 1, etapa 1*) y (3S)-3-amino-3-(6-metoxipiridazin-3-il)butanoato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

Ejemplo 82**(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(6-oxo-1H-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona**

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

Ejemplo 83

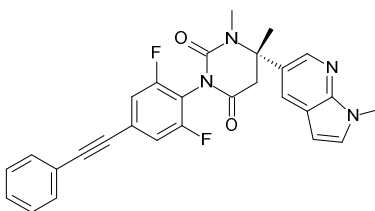
(6S)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-1,6-dimetil-6-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



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

Ejemplo 84

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

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

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

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

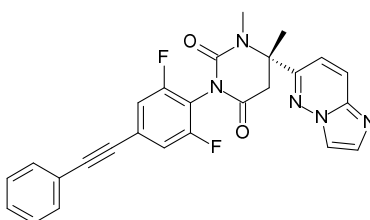
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color amarillo, EM: $m/e = 249,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3 partiendo de 1-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanona (Ejemplo 84, etapa 1).

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

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

Ejemplo 85

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



Etapla 1: (3S)-3-amino-3-imidazo[1,2-b]piridazin-6-il-butanoato de metilo

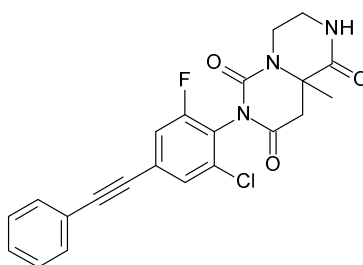
El compuesto del título se obtuvo como un aceite de color azul oscuro, EM: $m/e = 235,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 49, etapas 1, 2 y 3 partiendo de 1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)etanona (CAS 1378816-95-5).

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

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

Ejemplo 86

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



Etapla 1: 2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)anilina

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

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

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