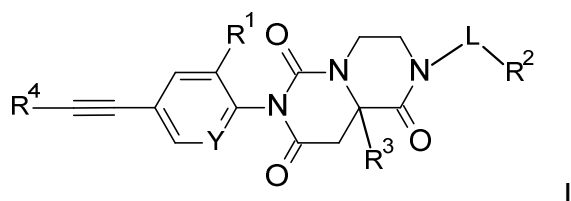


DERIVADOS DE ETINILO

Descripción

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



donde

R^1 es hidrógeno, F o Cl;

L es un enlace o alquileo inferior;

R^2 es $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-(CH_2)_nC(O)O$ -alquilo inferior, fenilo sustituido por alquilo inferior o halógeno, o es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, $=O$, benciloxi, cicloalcoxi, hidroxilo, ciano, alquilo inferior sustituido por halógeno, o por $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior o $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior;

R^4 es fenilo, piridinilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido por F;

Y es CF o CCl;

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

Sorprendentemente, se ha encontrado 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 humanos está codificada por el gen GRM4.

Junto con GRM6, GRM7 y GRM8 pertenece al grupo III de la familia de receptores metabotrópicos de glutamato, y se acopla negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína G α i/o. Se expresa principalmente en los

terminales presinápticos, funcionando como un autoreceptor o heteroreceptor y su activación conduce a la disminución de la liberación del transmisor desde los terminales presinápticos. mGluR4 está recibiendo mucha atención basada principalmente en su distribución única y la reciente evidencia de que la activación de este receptor juega un papel modulador clave en muchas vías del SNC y que no son del SNC (Celanire S, Campo B, Expert Opinion in Drug Discovery, 2012)

La similitud en los dominios de unión al ligando de los mGluR de grupo III crea un desafío para identificar agonistas selectivos ortostéricos de este receptor, aunque se han hecho algunos progresos en esta área. Sin embargo, el uso de los moduladores alostéricos positivos (PAM) como dianas en lugar de los agonistas ortostéricos ofrece una oportunidad más amplia para identificar moléculas que son exclusivamente selectivas entre los mGluR.

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

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que resulta en la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra (SN). Una consecuencia de la disminución de dopamina en esta enfermedad es una serie de trastornos del movimiento, incluyendo bradicinesia, acinesia, temblor, trastornos de la marcha y problemas de equilibrio. Estas alteraciones motoras forman el sello de la EP, aunque hay muchos otros síntomas no motores que están asociados con la enfermedad. Tempranos en el curso de la enfermedad, los síntomas de la EP se tratan eficazmente por reemplazo o aumento de la dopamina, con el uso de agonistas de los receptores D2 de dopamina, inhibidores oxidasa B de la levodopa o la monoamina. Sin embargo, a medida que progresa la enfermedad estos agentes se vuelven menos efectivos en el control de los síntomas motores. Además, su uso está limitado por la aparición de efectos adversos, incluyendo discinesias inducidas por el agonista de la dopamina. En consecuencia, sigue habiendo una necesidad de nuevos enfoques para el tratamiento la EP que mejoren la eficacia del control de los síntomas motores.

La activación del receptor metabotrópico de glutamato 4 (mGluR4) se ha propuesto como una aproximación terapéutica potencial de la enfermedad de Parkinson. Un miembro de los mGluR del grupo III, mGluR4 es predominantemente un receptor de glutamato presináptico que se expresa en varios lugares clave en los

circuitos de los ganglios basales que controlan el movimiento. La activación de mGluR4 con los agonistas que prefieren el grupo III, disminuye los potenciales inhibitorios y excitatorios post sinápticos, presumiblemente por la disminución de la liberación de GABA y glutamato, respectivamente.

Es de particular interés la búsqueda de nuevos fármacos que alivien los síntomas motores del parkinsonismo a la vez que atenúen la degeneración en curso de las neuronas nigroestriatales. El agonista ortostérico mGluR4 L-AP4 ha demostrado efectos neuroprotectores en un modelo de roedor 6-OHDA de EP y el primer modulador alostérico positivo (-)-PHCCC, redujo la degeneración nigroestriatal en ratones tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Estos estudios proporcionan evidencia preclínica que sugiere que los activadores de mGluR4 constituyen un fuerte enfoque no sólo para tratamientos sintomáticos de la EP, sino también potencialmente como modificadores de la enfermedad.

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

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

Addex ha descrito en 2010 que ADX88178 era activa en dos modelos preclínicos de ansiedad de roedores: prueba de enterramiento de canicas en ratones y laberinto elevado (EPM) en ratones y ratas. ADX88178 también mostró un perfil ansiolítico en la prueba de EPM en rata tras la administración oral.

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

Además, mGluR4 también mostró estar involucrado en la inhibición de la secreción de glucagón (*Diabetes*, 53(4), 998-1006, 2004). Por lo tanto, los

moduladores alostéricos positivos u ortostéricos de mGluR4 tienen potencial para el tratamiento de la diabetes tipo 2 a través de su efecto hipoglucémico.

Por otra parte, mGluR4 ha demostrado que se expresa en la línea celular de cáncer de próstata (Anticancer Res. 29 (1), 371-7, 2009) o carcinoma colorrectal (Clin. Cancer Research, 11(9) 3288-95, 2005). Por lo tanto, los moduladores de mGluR4 pueden tener también un papel potencial para el tratamiento del cáncer.

Otros efectos propuestos de PAM de mGluR4 puede esperarse para el tratamiento de la emesis, trastorno obsesivo compulsivo y el autismo.

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

Las indicaciones más preferidas para los compuestos que son moduladores alostéricos para el receptor mGluR4 son la enfermedad de Parkinson, ansiedad, emesis, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y diabetes 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 procedimientos para su producción, así como a la utilización en el tratamiento o prevención de trastornos, relacionados con moduladores alostéricos para el receptor mGluR4, tales como la enfermedad de Parkinson, ansiedad, emesis, trastorno obsesivo compulsivo, anorexia, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y la diabetes tipo 2 y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

Un objeto adicional de la presente invención es un método para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Parkinson, ansiedad, emesis, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, neuroprotección, cáncer, depresión y la diabetes tipo 2, método que comprende 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 correspondientes y/o isómeros ópticos.

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

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo saturado lineal o de cadena 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.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se sustituye por un átomo de halógeno.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, en el que este grupo está conectado con un átomo de oxígeno.

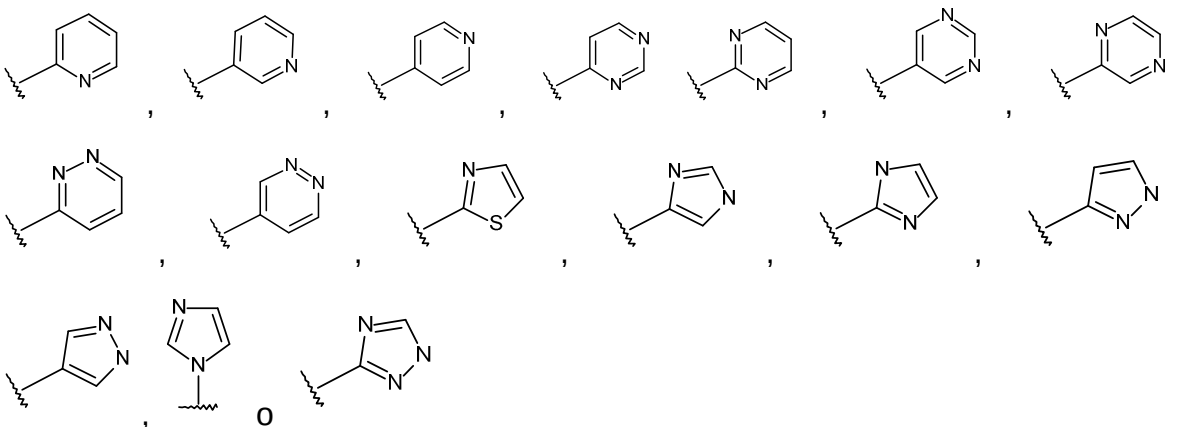
El término "alquileo inferior" se refiere a grupos de unión como $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

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

El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo cicloalquilo, en el que este grupo está conectado con un átomo de oxígeno.

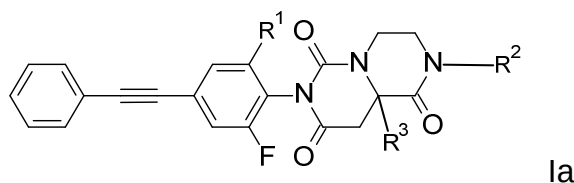
El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo" denotan los siguientes grupos;



El término "sales de adición ácida 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, tartárico ácido, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula Ia,



R^1 es F o Cl;

R^2 es $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o $-(CH_2)_nC(O)O$ -alquilo inferior,

n es 1, 2 o 3;

R^3 hidrógeno, alquilo inferior o $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal de adición ácida, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómeros de los mismos,

por ejemplo los siguientes compuestos:

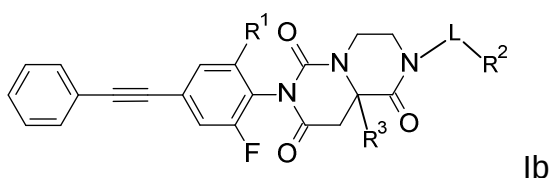
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxietil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

4-[(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il]butanoato de etilo.

Un objeto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula Ib



donde

R^1 es F o Cl;

L es alquileno inferior;

R^2 es fenilo sustituido por alquilo inferior o por halógeno;

R^3 hidrógeno, alquilo inferior o $-(CH_2)_n$ -alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

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

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

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

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

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

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

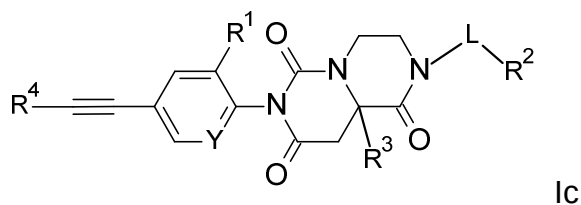
(9aRS)-2-[(3-clorofenil)metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

Una forma de realización adicional de la invención son compuestos de fórmula Ic



donde

R¹ es hidrógeno, F o Cl;

L es un enlace o alquileo inferior;

R² es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, seleccionado de piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo o triazolilo, que están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, =O, benciloxi, cicloalcoxi, hidroxilo, ciano, alquilo inferior sustituido por halógeno, o por -(CH₂)_n-alquilo inferior;

n es 1, 2 o 3;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior o -(CH₂)_n-alquilo inferior;

R⁴ es fenilo, opcionalmente sustituido por F;

Y es CF o CCl;

o una sal farmacéuticamente aceptable o sal de adición ácida, una mezcla racémica, o su correspondiente enantiómero y/o isómero óptico y/o estereoisómeros de los mismos,

por ejemplo los siguientes compuestos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-9a-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona

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

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metil-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metil-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3,5-dimetil-4-piridil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-5-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

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

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-

pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-(2-terc-butoxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS o 9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-etoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-(2-benciloxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-idroxiipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-[2-(ciclopropoxi)pirimidin-5-il]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(5-metoxipirazin-2-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-2-(5-benciloxipirazin-2-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metiltiazol-2-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[5-(trifluorometil)tiazol-2-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

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

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

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

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1-etilpirazol-4-il)-9a-metil-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1-isopropilpirazol-4-il)-9a-metil-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[1-(3-metoxipropil)pirazol-4-il]-9a-

metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)-

4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-

3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-

3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridil)-4,9-dihidro-

3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-

3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-

3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridilmetil)-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridilmetil)-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridilmetil)-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(pirimidin-4-ilmetil)-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(1-metilpirazol-4-

il)metil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(2-metilpirazol-3-il)metil]-

4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-imidazol-1-iletal)-9a-metil-4,9-

dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilimidazol-1-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilpirazol-3-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

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

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil] fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil] fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil] fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona o

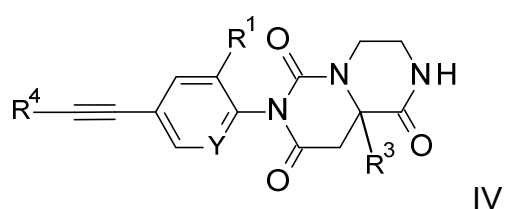
(9aS)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema 1. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidos por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado aquí anteriormente.

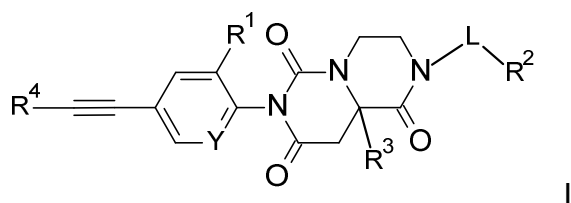
Los compuestos de fórmula I pueden fabricarse por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidos para un experto en la técnica. La secuencia de reacción no está limitada a la que se muestra en los esquemas, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su correspondiente reactividad la secuencia de los pasos de reacción puede ser libremente alterada. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos dados a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por métodos conocidos en la técnica.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por la variante del procedimiento descrito a continuación, cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



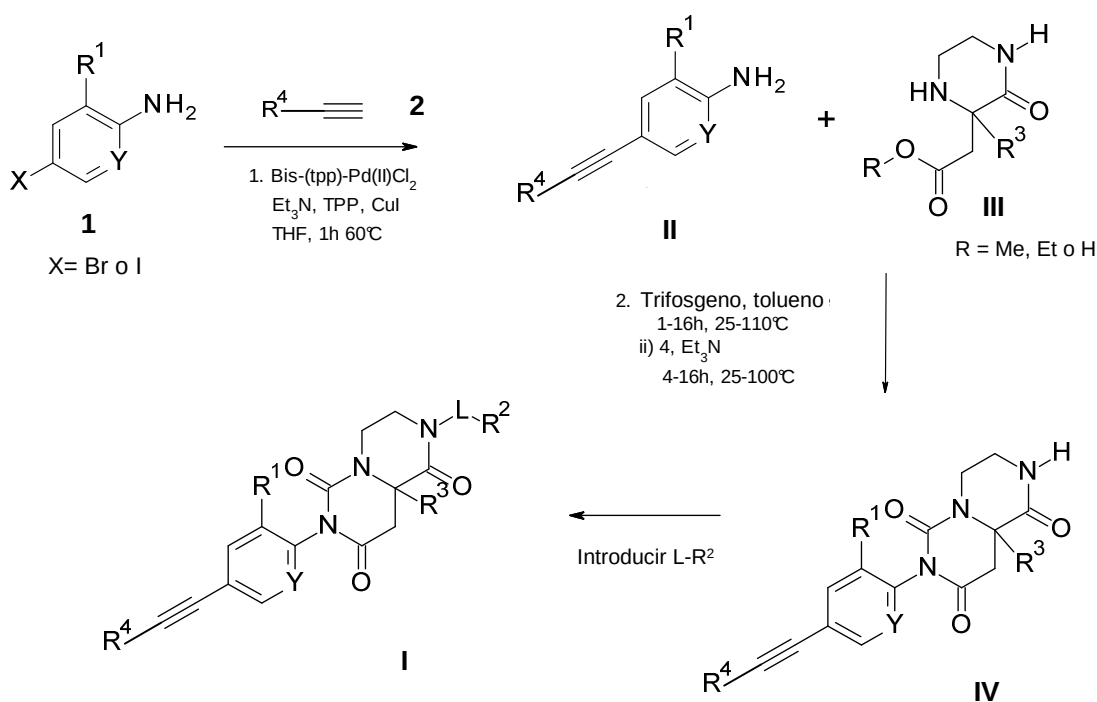
con un compuesto de fórmula XLR^2 , en el que X es halógeno,
a un compuesto de fórmula I



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

La preparación de compuestos de fórmula I se describe adicionalmente en más detalle en los esquemas 1 y 2 y en los ejemplos 1 - 112.

Esquema 1



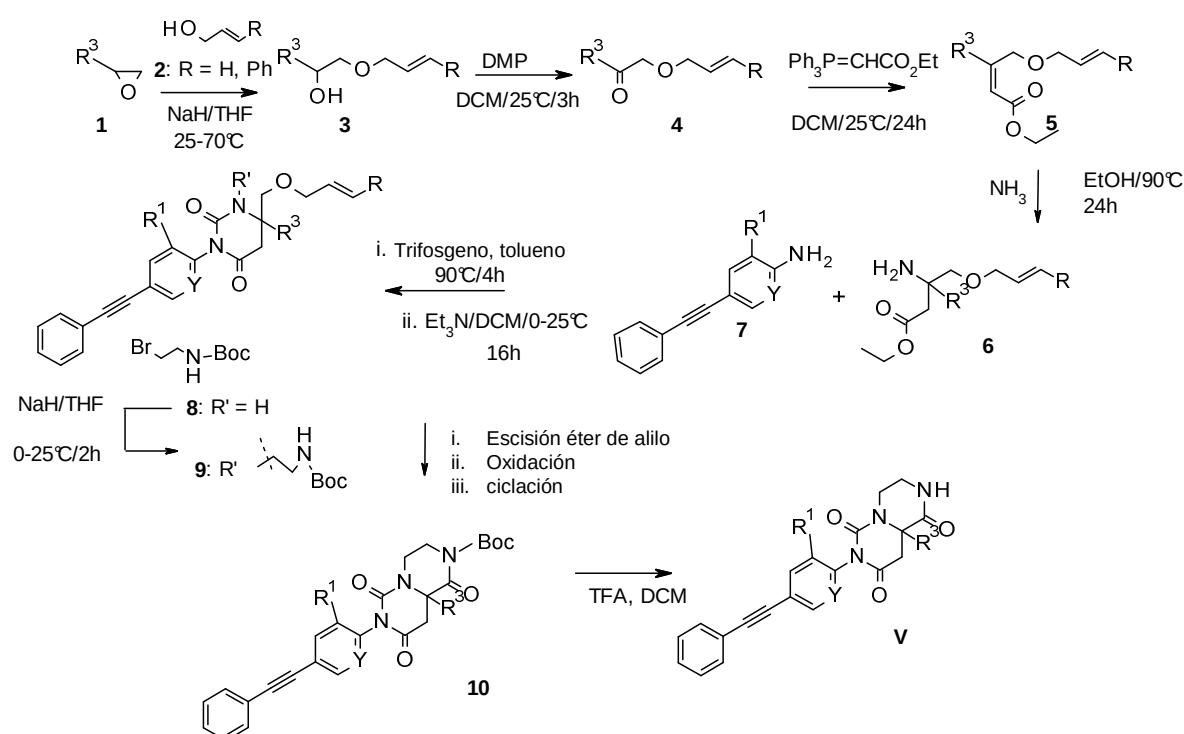
Un compuesto de pirimidina-2,6-diona sustituido de fórmula general I puede obtenerse por ejemplo por acoplamiento de Sonogashira de una anilina o aminopiridina adecuadamente sustituida 1 con un fenil-acetileno 2 para producir los compuestos etinilo deseados de fórmula II. Hacer reaccionar compuestos etinilo de fórmula II con un aminoéster o aminoácido apropiadamente sustituido de fórmula III con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno o carbonildiimidazol (CDI) en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tolueno o dioxano forma el deseado compuesto imidazolidina-2,4-diona sustituido por etinil-fenilo, etinil-piridilo o etinil-pirimidinilo de fórmula general IV (esquema 1). Las dos etapas que implican la reacción de los intermediarios II y III para formar un derivado de urea que después reacciona con el grupo éster para formar la pirimidina diona de fórmula IV pueden llevarse a cabo en una reacción de dos etapas en un solo recipiente o las dos etapas se pueden realizar secuencialmente en orden normal o inverso (formación de amida seguida de la formación de urea) dependiendo de los materiales de partida disponibles. La introducción del sustituyente $L-R^2$ también se puede realizar en varios puntos de la secuencia de síntesis a través de la funcionalización de los correspondientes

intermediarios III o IV.

El sustituyente R^4 también puede ser introducido haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con trimetilsililacetileno seguido de una segunda reacción de Sonogashira en presencia de fluoruro con un yoduro de arilo o bromuro de R^4 -X para proporcionar el correspondiente derivado de acetileno sustituido en R^4 II.

En general, la secuencia de pasos que se utilizan para sintetizar los compuestos de fórmula I también se pueden modificar adicionalmente en ciertos casos. También es posible separar las mezclas racémicas de los compuestos de fórmula I, III o IV en una fase estacionaria quiral a fin de producir los correspondientes enantiómeros ópticamente puros. El intermediario de fórmula IV también puede sintetizarse por ejemplo, usando el siguiente método (esquema 2):

Esquema 2



Un epóxido apropiadamente sustituido (**1**) es de anillo abierto en condiciones básicas o ácidas con un alcohol (**2**), que tiene una porción de grupo protector unida como un alil- o cinamil-alcohol. El alcohol secundario formado (**3**) se oxida en la cetona correspondiente **4** que se transforma a continuación, en el correspondiente éster β,β -insaturado **5** usando condiciones de Wittig o Wittig-Horner. El éster se trata después con amoníaco para proporcionar el producto de adición de Michael **6** que se

cicla usando las mismas condiciones mencionadas antes para producir el compuesto 8. El nitrógeno de la urea se alquila utilizando un derivado de bromoetilamino protegido adecuado para proporcionar el compuesto alquilado 9. La desprotección del alcohol seguido de la oxidación al ácido carboxílico conduce al producto ciclado (10), que se desprotege para producir el intermediario V que puede ser transformado adicionalmente para formar compuestos de fórmula I.

Ensayo biológico y datos:

Determinación de los valores CE_{50} utilizando una movilización de Ca^{2+} en el ensayo in vitro en células HEK293 que expresan mGlu4 humana recombinante:

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

Alrededor de 24 horas antes de un experimento, 5×10^4 células/pocillo se sembraron en placas de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina, de fondo transparente/negro. Las células se cargaron con 2,5 μ M Fluo-4AM en tampón de carga (1xHBSS, HEPES 20 mM) durante 1 hora a 37 °C y se lavaron cinco veces con tampón de carga. Las células se transfirieron a un sistema de cribado funcional de fármacos 7000 (Hamamatsu, Paris, Francia), y se añadieron 11 diluciones seriadas de medio logaritmo de compuesto de ensayo a 37 °C y se incubaron las células durante 10 a 30 min. con la grabación en línea de la fluorescencia. Después de esta paso de preincubación, se añadió el agonista de ácido (2S)-2-amino-4-fosfonobutanoico (L-AP4) a las células a una concentración correspondiente a CE_{20} con la grabación en línea de la fluorescencia; con el fin de contar las variaciones del día a día en la capacidad de respuesta de las células, se determinó la CE_{20} de L-AP4 inmediatamente antes de cada experimento mediante el registro de una curva dosis-respuesta completa de la L-AP4.

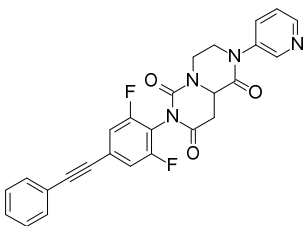
Las respuestas se midieron como el aumento de pico en la fluorescencia

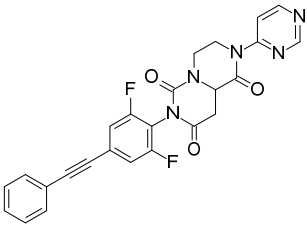
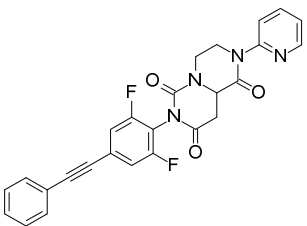
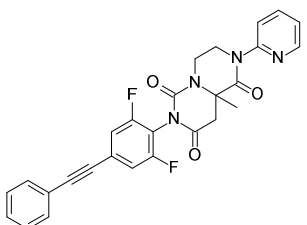
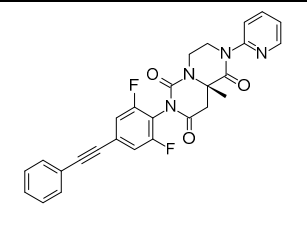
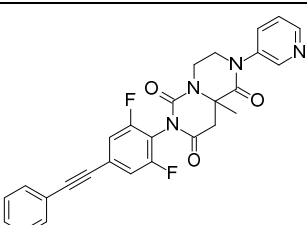
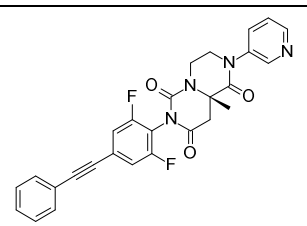
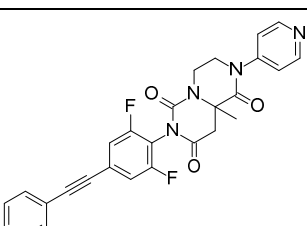
menos la fluorescencia basal (es decir, la fluorescencia sin la adición de L-AP4), normalizado al efecto estimulador máximo obtenida con concentraciones saturantes de L-AP4. Los gráficos se representaron con el % estimulador máximo usando XLfit, un programa de ajuste de curva iterativa que representa los datos utilizando el algoritmo de Levenburg Marquardt. La ecuación de análisis del competidor de sitio único utilizado fue $y = A + ((BA)/(1+((x/C)D)))$, donde y es el % máximo de efecto estimulador, A es el mínimo y, B es el máximo y, C es la CE₅₀, x es el log10 de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se calculó la CE₅₀ (concentración de fármaco en la que se logró el 50% de la activación del receptor máxima), el coeficiente de Hill, así como la respuesta máxima en % del efecto estimulador máximo obtenido con concentraciones saturantes de L-AP4 (ver Fig. 1).

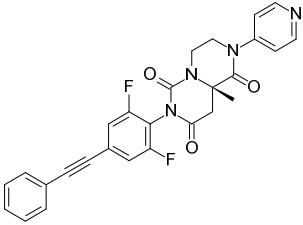
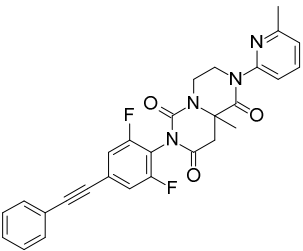
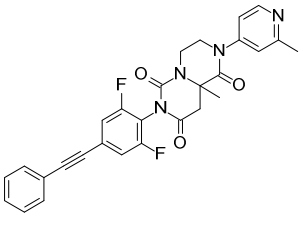
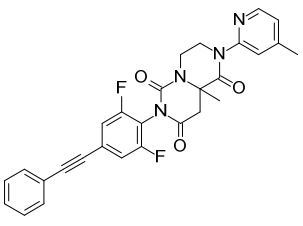
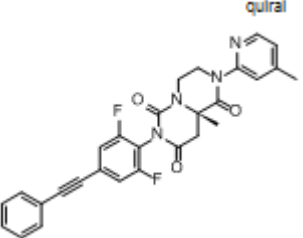
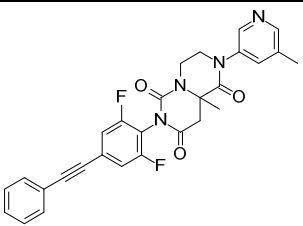
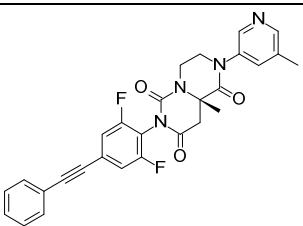
Las señales positivas obtenidas durante la preincubación con los compuestos de ensayo PAM (es decir, antes de la aplicación de una concentración CE₂₀ de L-AP4) eran indicativos de una actividad agonista, la ausencia de tales señales demostraban la falta de actividades agonistas. Una depresión de la señal observada después de la adición de la concentración EC₂₀ de L-AP4 fue indicativa de una actividad inhibidora del compuesto de ensayo.

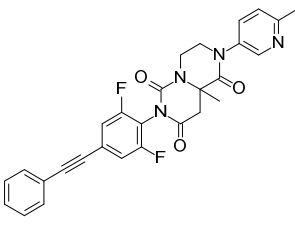
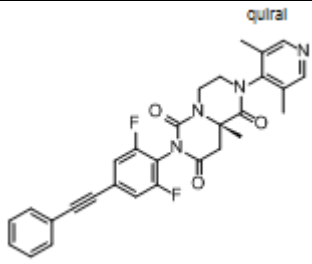
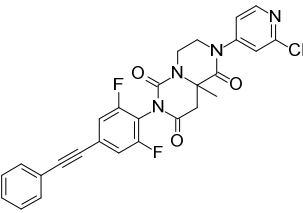
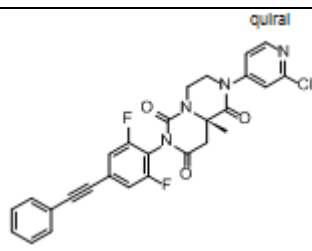
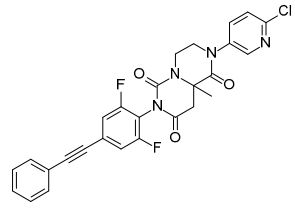
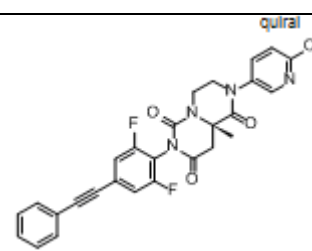
Fig. 1: Ilustración del esquema experimental para el ensayo de selección de movilización de Ca²⁺ para PAM mGlu4 y determinación de los valores de CE50 y % E_{máx}.

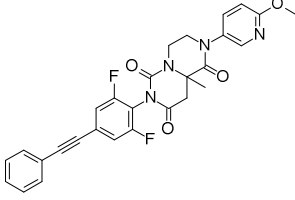
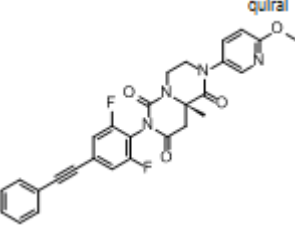
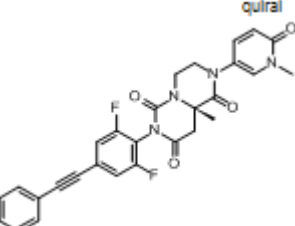
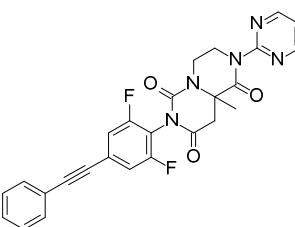
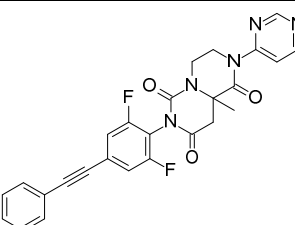
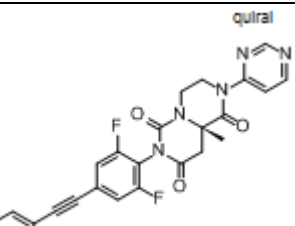
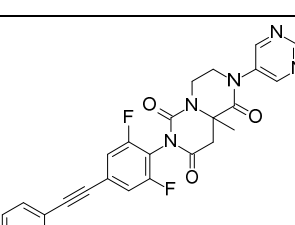
Lista de ejemplos y datos:

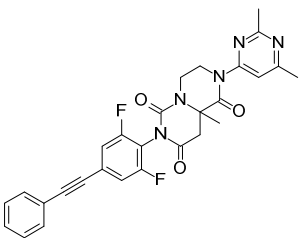
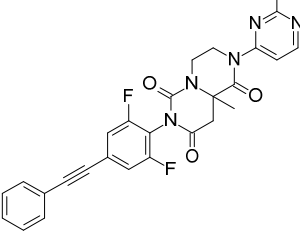
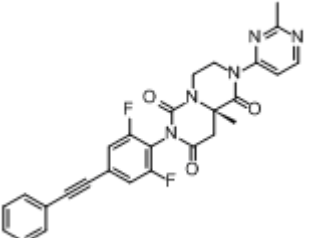
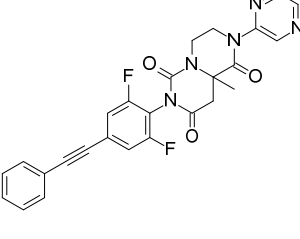
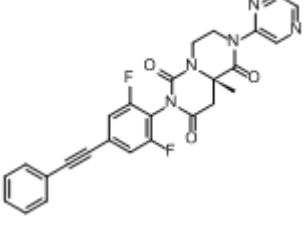
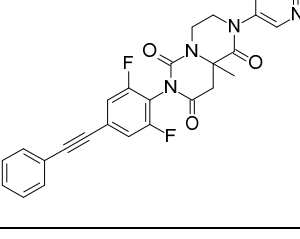
Ej.	Estructura	Nombre	CE50(nM) mGlu4PAM	Ef.(%)
1		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3-piridil)-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	224	105

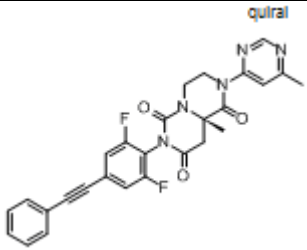
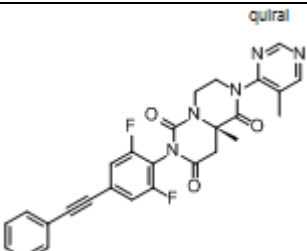
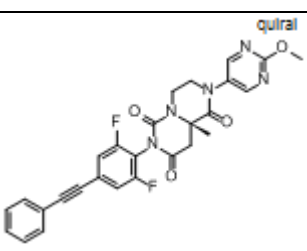
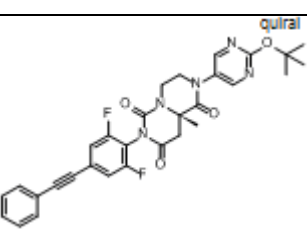
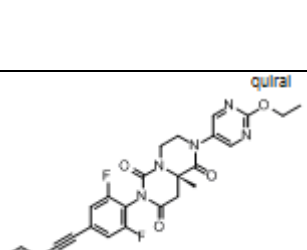
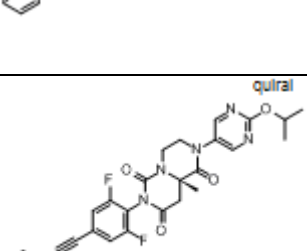
2		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-pirimidin-4-il-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	85	88
3		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-(2-piridil)-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	235	116
4		(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil)-9a-metil-2-(piridin-2-il) tetrahidro-1H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona	119	110
5		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	46	92
6		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	118	122
7		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	73	126
8		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	129	118

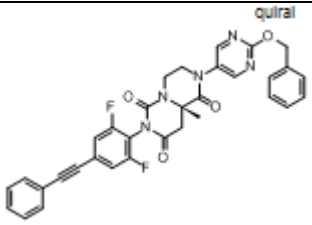
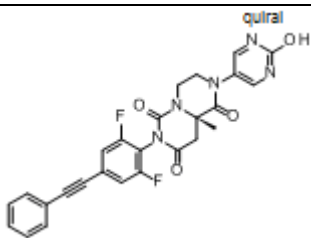
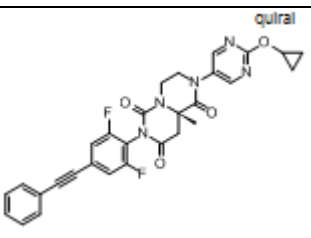
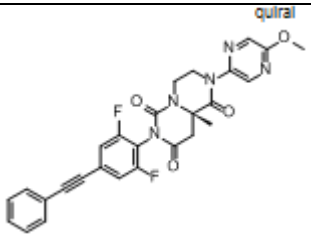
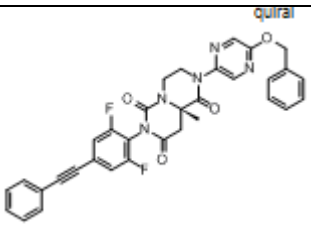
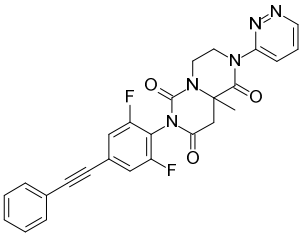
9		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	29	85
10		(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil)-9a-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona	163	127
11		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(2-metil-4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	214	119
12		(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil)-9a-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona	131	126
13		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(4-metil-2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	131	148
14		(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil)-9a-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona	105	129
15		(9aS)-7-(2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil)-9a-metil-2-(5-metilpiridin-3-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-	152	90

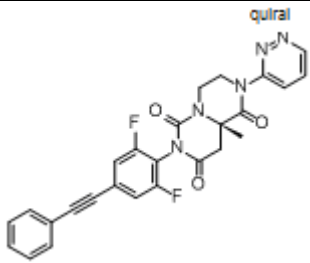
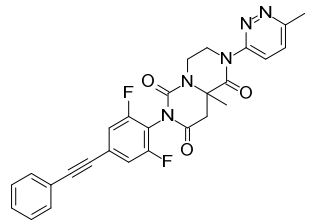
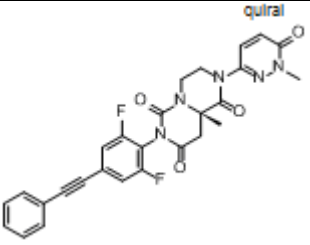
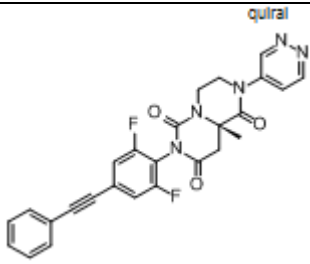
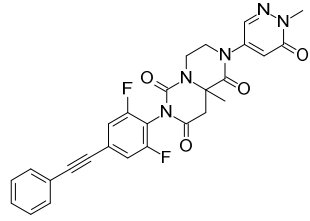
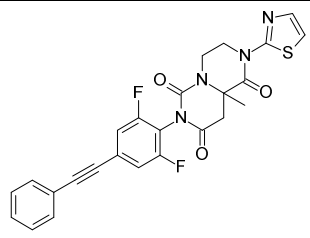
		1,6,8(2H,7H)-triona		
16		(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-9a-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona	298	125
17		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3,5-dimetil-4-piridil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona 201 136		
18		(9aRS)-2-(2-cloro-4-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	114	131
19		(9aS)-2-(2-cloro-4-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	69	100
20		(9aRS)-2-(6-cloro-3-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	116	101
21		(9aS)-2-(6-cloro-3-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	73	142

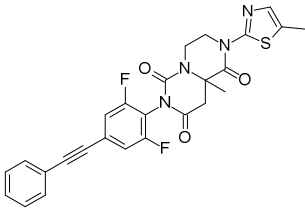
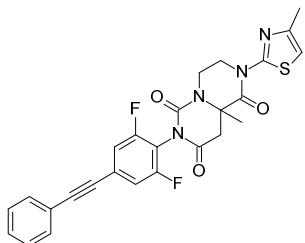
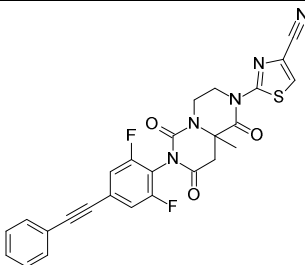
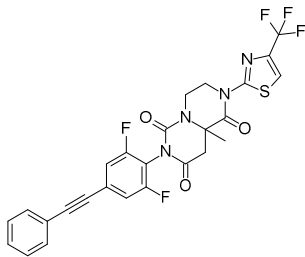
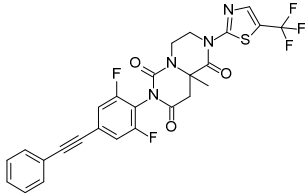
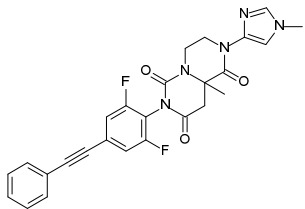
22		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-2-(6-metoxi-3- piridil)-9a-metil-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	105	106
23		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-2-(6-metoxi-3- piridil)-9a-metil-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	61	114
24		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1- metil-6-oxo-3-piridil)-4,9- dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	128	103
25		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2- pirimidin-2-il-4,9-dihidro-3H- pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	135	122
26		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2- pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H- pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	36	101
27		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2- pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H- pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	39	136
28		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2- pirimidin-5-il-4,9-dihidro-3H- pirazino[1,2-c]pirimidina-	145	120

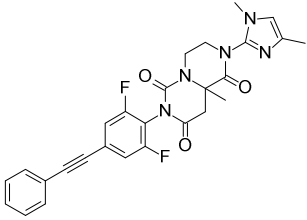
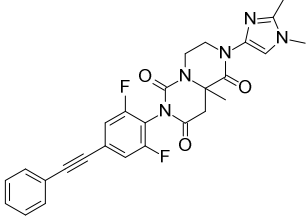
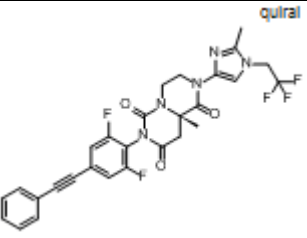
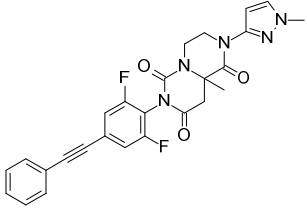
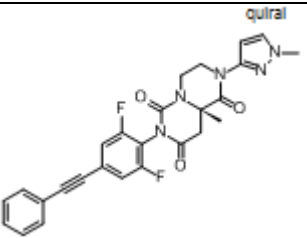
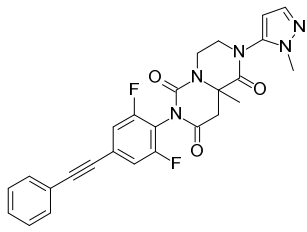
		1,6,8-triona		
29		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethenyl)fenil]-2-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	177	112
30		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethenyl)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	113	101
31		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethenyl)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	88	91
32		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethenyl)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	88	112
33		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethenyl)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	46	107
34		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethenyl)fenil]-9a-metil-2-(6-metilpirazin-2-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	148	114

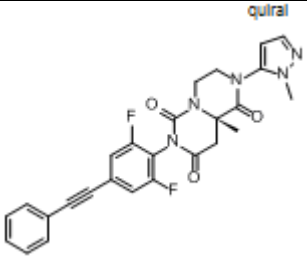
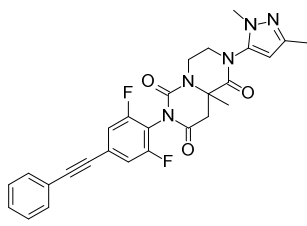
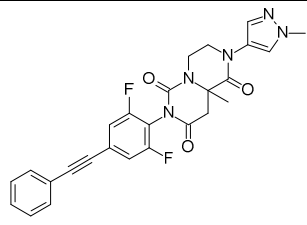
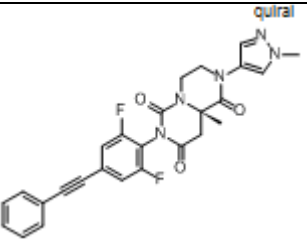
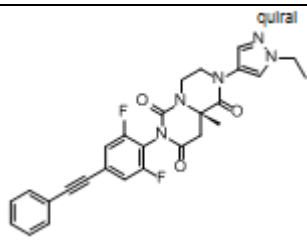
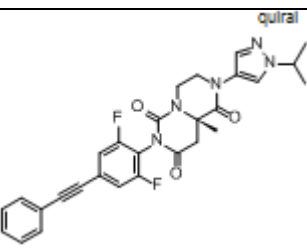
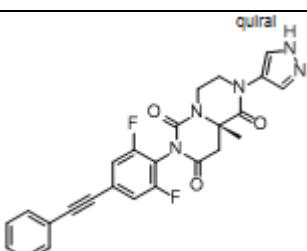
35		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	91	121
36		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	86	132
37		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	55	90
38		(9aS)-2-(2-terc-butoxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	157	107
39		(9aS o 9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-etoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	96	103
40		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	113	103

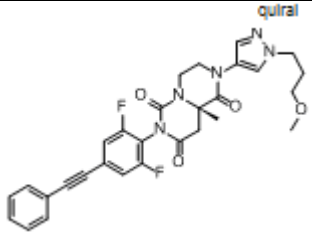
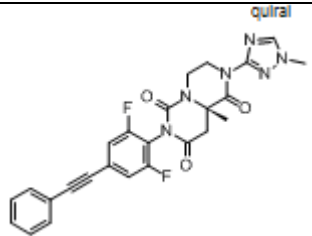
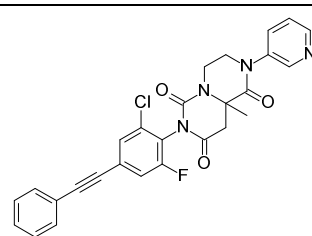
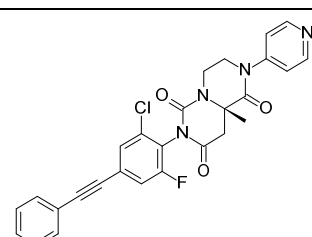
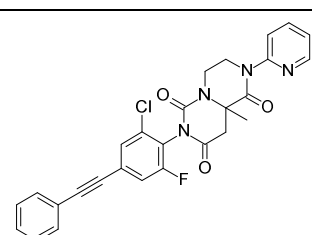
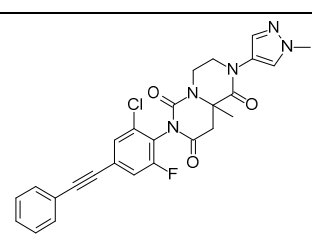
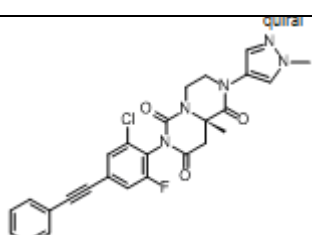
41		(9aS)-2-(2-benciloxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	81	99
42		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	73	129
43		(9aS)-2-[2-(ciclopropoxi)pirimidin-5-il]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	171	153
44		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(5-metoxipirazin-2-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	123	107
45		(9aS)-2-(5-benciloxipirazin-2-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	190	122
46		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-piridazin-3-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	132	106

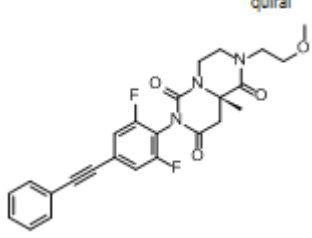
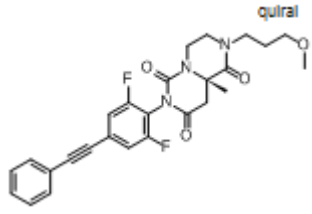
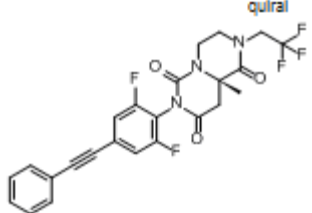
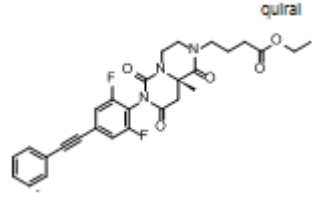
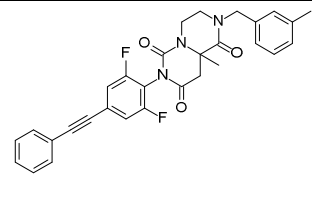
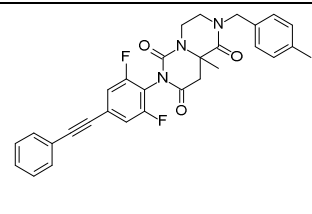
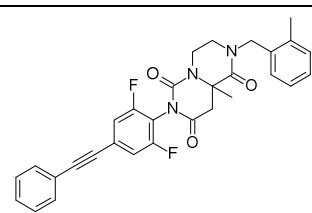
47		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-piridazin-3-il-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	55	98
48		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(6-metilpiridazin-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	198	120
49		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	197	109
50		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-piridazin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	74	133
51		(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil)-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)tetrahydro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona	191	120
52		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-tiazol-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	113	97

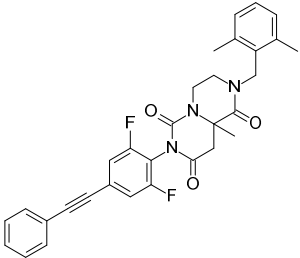
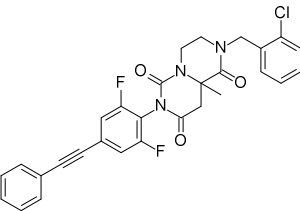
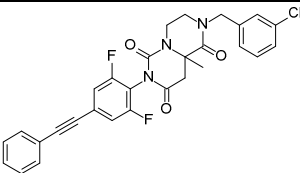
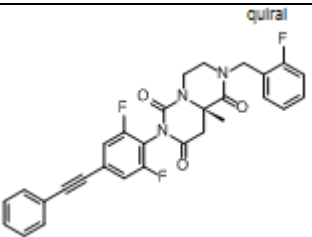
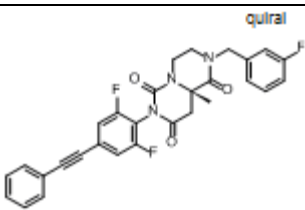
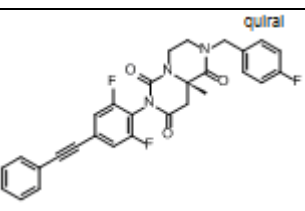
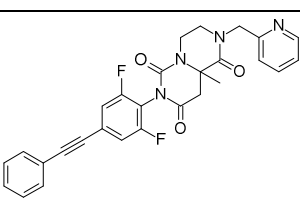
53		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5- metiltiazol-2-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	88	100
54		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4- metiltiazol-2-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	48	97
55		2-[(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4- (2-feniletinil)fenil]-9a-metil- 1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H- pirazino[1,2-c]pirimidin-2- il]tiazol-4-carbonitrilo	77	94
56		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[4- (trifluorometil)tiazol-2-il]-4,9- dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	166	88
57		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[5- (trifluorometil)tiazol-2-il]-4,9- dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	108	103
58		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1- metilimidazol-4-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	214	91

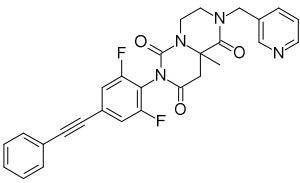
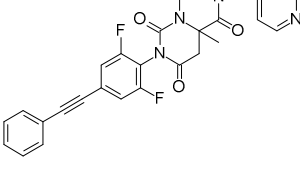
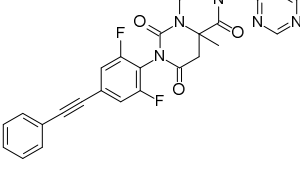
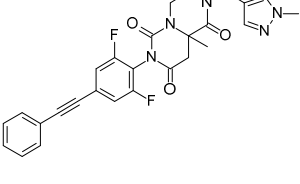
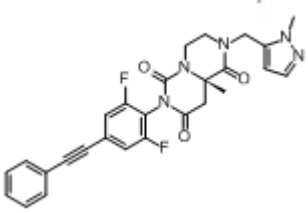
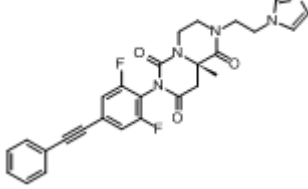
59		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-2-(1,4- dimetilimidazol-2-il)-9a-metil- 4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	104	107
60		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-2-(1,2- dimetilimidazol-4-il)-9a-metil- 4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	145	137
61		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2- metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)- imidazol-4-il]-4,9-dihidro-3H- pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	272	172
62		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1- metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	149	112
63		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1- metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	165	136
64		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2- metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	125	155

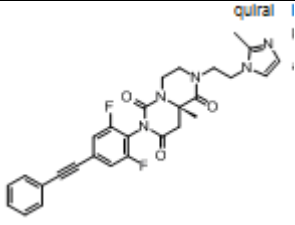
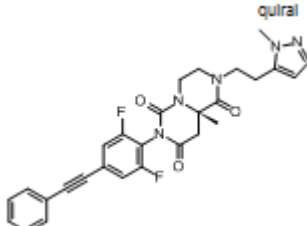
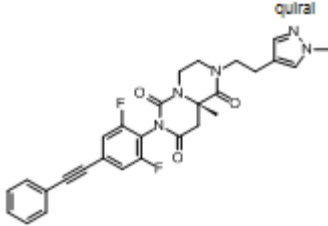
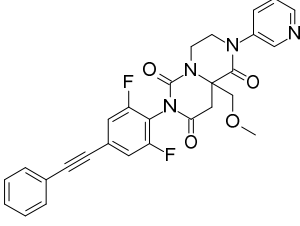
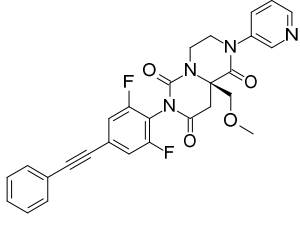
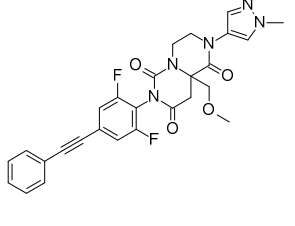
65		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2- metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	92	92
66		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-2-(2,5- dimetilpirazol-3-il)-9a-metil- 4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	85	142
67		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1- metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	113	129
68		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1- metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino[1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	90	135
69		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-2-(1- etilpirazol-4-il)-9a-metil-4,9- dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	151	184
70		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-2-(1- isopropilpirazol-4-il)-9a-metil- 4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2- c]pirimidina-1,6,8-triona	139	150
71		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2- feniletinil)fenil]-9a-metil-2- (1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro- 3H-pirazino [1,2-c]pirimidina- 1,6,8-triona	101	182

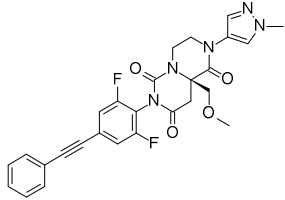
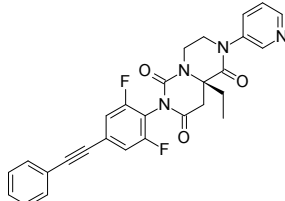
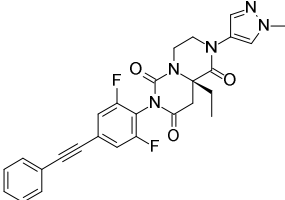
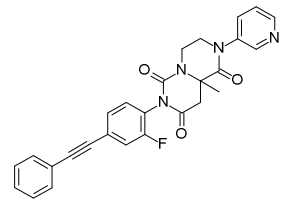
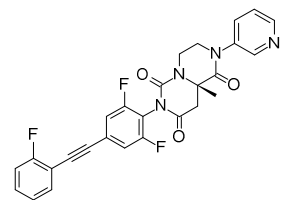
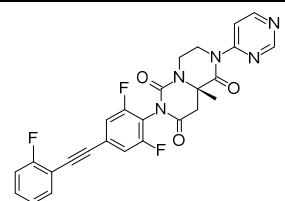
72		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-[1-(3-metoxipropil) pirazol-4-il]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	122	149
73		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	244	138
74		(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	102	120
75		(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	210	128
76		(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-metil-2-(2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	128	150
77		(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	104	111
78		(9aS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	75	117

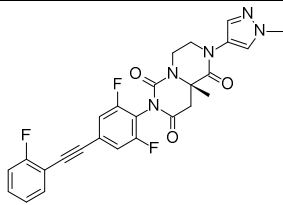
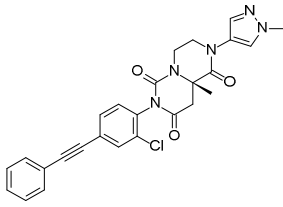
79		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-(2-metoxietil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	137	122
80		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-(3-metoxipropil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	135	132
81		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	112	172
82		4-[(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il]butanoato de etilo	201	134
83		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(m-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	173	79
84		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(p-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	117	87
85		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-(o-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	205	83

86		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	68	118
87		(9aRS)-2-[(2-clorofenil) metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	87	131
88		(9aRS)-2-[(3-clorofenil) metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	73	134
89		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(2-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	149	98
90		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(3-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	187	109
91		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(4-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	147	101
92		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-	198	91

		1,6,8-triona		
93		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	217	90
94		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	127	84
95		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(pirimidin-4-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	142	96
96		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	214	151
97		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(2-metilpirazol-3-il)metil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	76	128
98		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-imidazol-1-iletil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	283	135

99		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilimidazol-1-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	282	146
100		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilpirazol-3-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	219	123
101		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-metil-2-[2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	125	129
102		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	129	136
103		(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	169	118
104		(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenylethynyl)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	273	148

105		(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	61	144
106		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-9a-etil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	95	112
107		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-9a-etil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	104	125
108		(9aRS)-7-[2-fluoro-4-(2-phenyletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	267	103
109		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	56	85
110		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	31	90

111		(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona	56	120
112		(9aS)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona		

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con transportadores farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares se pueden utilizar, por ejemplo, como tales transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Los transportadores adecuados para cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no son necesarios transportadores normalmente en el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Los transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, se pueden utilizar para soluciones para inyección acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula (I), pero como regla no son necesarios. Los transportadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos y similares.

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

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también un objeto de la presente invención, como un proceso para la producción de tales medicamentos que consiste en incorporar uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

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

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, será ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para administración oral o parenteral está entre 0,01 y 20 mg/kg/día, con una dosis preferida de 0,1 a 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. En consecuencia, la dosis diaria para un ser humano adulto que pesa 70 kg se encuentra entre 0,7 y 1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.

Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención:

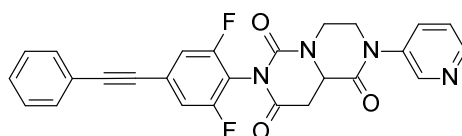
Los comprimidos de la siguiente composición se producen de una manera convencional:

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

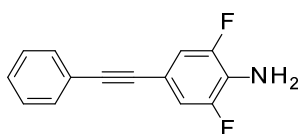
Sección experimental:

Ejemplo 1

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

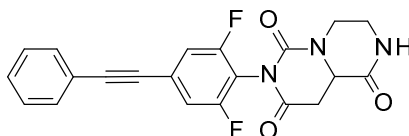


Paso 1: 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina



Dicloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (826 mg, 1,18 mmol, 0,02 equiv.) se disolvió en 100 ml de THF. 2,6-difluoro-4-yodoanilina (15 g, 58,8 mmol) y fenilacetileno (7,2 g, 7,8 ml, 70,6 mmol, 1,2 equiv.) se añadieron a temperatura ambiente. Se añadió 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 de se agitó durante 1 hora a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió 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 secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida en una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:heptano gradiente de 0:100 a 40:60. La 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina deseada (12,6 g, rendimiento 93%) se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: m/e = 230,1 (M+H⁺).

Paso 2: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-3,4,9,9a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



En un recipiente cerrado de 6 ml se introdujo 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, paso 1) (100 mg, 0,44 mmol), y tolueno (2,5 ml). Se añadió carbonil diimidazol (149 mg, 0,92 mmol, 2,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 40 min. a 115 °C. A la mezcla se añadió 2-(3-oxopiperazin-2-il)acetato de etilo [Abelman y al., Tetrahedron Lett. 44,1823 (2003)] (81 mg, 0,44

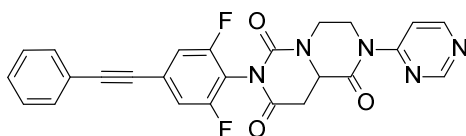
mmol, 1,0 equiv.) y se agitó durante 16 horas a 115 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo: heptano gradiente de 10:90 a 100:0. Se obtuvo el compuesto del título (50 mg, rendimiento 29%) como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 396,1$ ($M+H^+$).

Paso 3: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3-piridil)-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9,9a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (70 mg, 0,177 mmol) se disolvió en dioxano (2,0 ml). Se añadieron Cs_2CO_3 (115 mg, 0,354 mmol, 2,0 equiv.), 3-bromopiridina (31 mg, 0,195 mmol, 1,1 equiv.), acetato de paladio (II) (8,0 mg, 0,035 mmol, 0,2 equiv.) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno [Xantphos®] (30,7 mg, 0,053 mmol, 0,3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se evaporó y se cargó directamente en una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un acetato de etilo:heptano gradiente de 0:100 a 100:0. Se obtuvo el compuesto del título (47 mg, rendimiento 56%) como un sólido blanco, EM: $m/e = 473,2$ ($M+H^+$).

Ejemplo 2

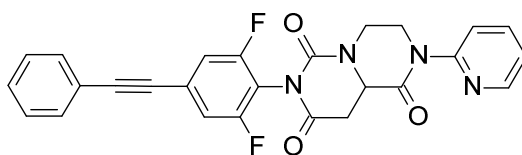
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-pirimidin-4-il-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 474,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9,9a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 1, paso 2) y clorhidrato de 4-bromopiridina.

Ejemplo 3

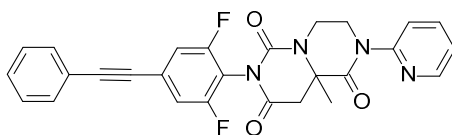
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-piridil)-3,4,9,9a-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



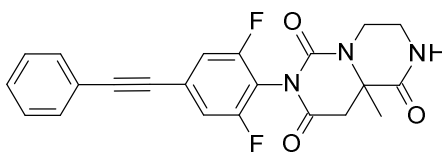
El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 473,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-3,4,9,9a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 1, paso 2) y 2-bromopiridina.

Ejemplo 4

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

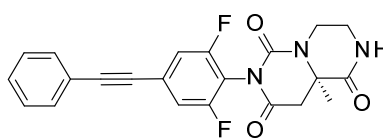
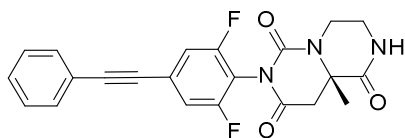


Paso 1:(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (4.1):



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 410,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 2 a partir de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 1, paso 1) y 2-[(2RS)-2-metil-3-oxo-piperazin-2-il]acetato de metilo [Abelman & al, Tetrahedron Lett.. 44,1823 (2003)].

Paso 2: (9aS)- y (9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-trionas (4.2a y 4.2b):



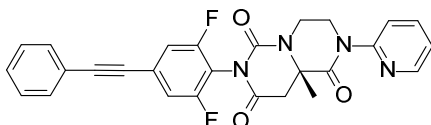
La separación quiral de los enantiómeros se realizó por HPLC quiral usando una columna Chiralpak IE utilizando (hexano/EtOH/DCM/Et₂N-70/20/10/0,1%) para obtener (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (4.2a) como un sólido blanquecino (EM: 410,1 ($M+H^+$)); y (9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (4.2b) como un sólido blanquecino (EM: 410,1 ($M+H^+$)).

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

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo, EM: $m/e = 487,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (4,1) (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromopiridina.

Ejemplo 5

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

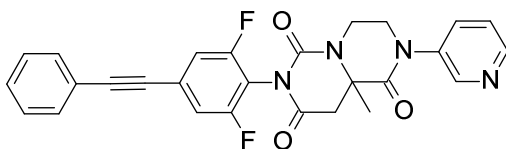


(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (4.2a) (Ejemplo 4, paso 2) (60 mg, 0,15 mmol), 2-yodopiridina (60,1 mg, 0,29 mmol, 2,0 equiv.) y K_2CO_3 (40,5 mg, 0,29 mmol, 2,0 equiv.) se combinaron con dioxano (1,8 ml) para proporcionar una suspensión de color pardo. Después de la sonicación bajo argón durante 3 minutos, se añadieron yoduro de cobre (I) (5,58 mg, 0,29 mmol, 0,2 equiv.), y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8,34 mg, 9,27 μ l, 0,59 mmol, 0,4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 140 °C durante 2 h.

La mezcla de reacción se concentró al vacío y se absorbió sobre una fase amino de gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/heptano de 20% a 100%. Se obtuvo el compuesto del título (46 mg, rendimiento 65%) como un sólido blanco, EM: $m/e = 487,3$ ($M+H^+$).

Ejemplo 6

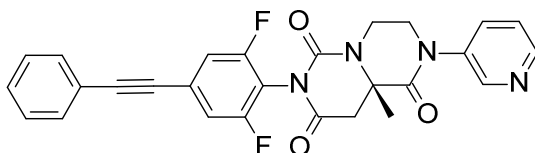
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, EM: $m/e = 487,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 3-bromopiridina.

Ejemplo 7

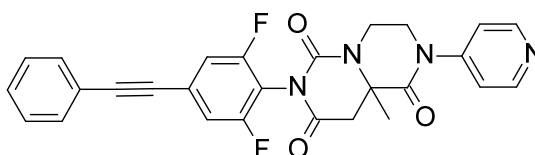
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, EM: m/e = 487,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 3-yodopiridina.

Ejemplo 8

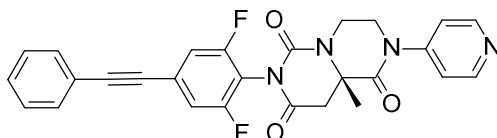
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, EM: m/e = 487,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 4-bromopiridina.

Ejemplo 9

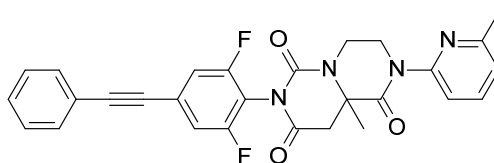
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 487,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 4-yodopiridina.

Ejemplo 10

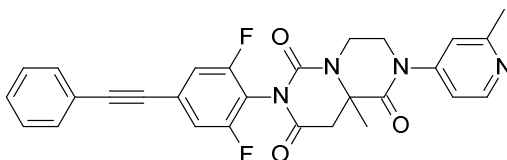
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metil-2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 501,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromo-6-metil piridina.

Ejemplo 11

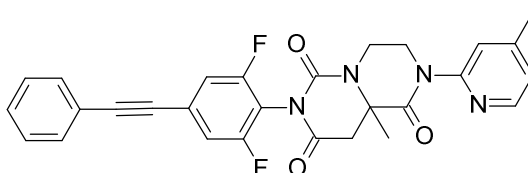
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metil-4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 501,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 4-bromo-2-metil piridina.

Ejemplo 12

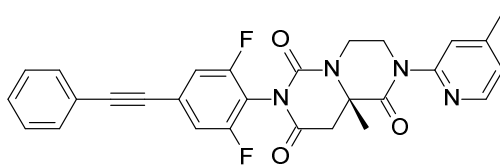
(9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-(feniletinil)fenil)-9a-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)tetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 501,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromo-4-metilpiridina.

Ejemplo 13

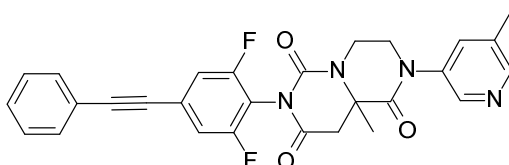
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 501,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 2-bromo-4-metilpiridina.

Ejemplo 14

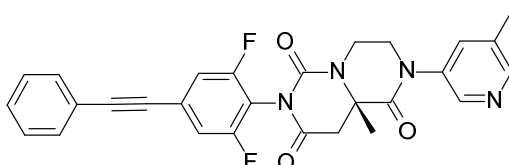
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metil-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 501,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 3-bromo-5-metilpiridina.

Ejemplo 15

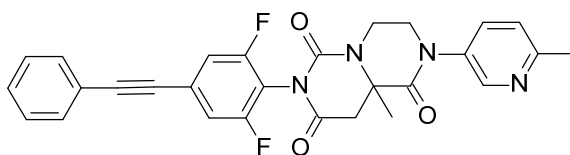
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metil-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, EM: $m/e = 501,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 3-bromo-5-metilpiridina.

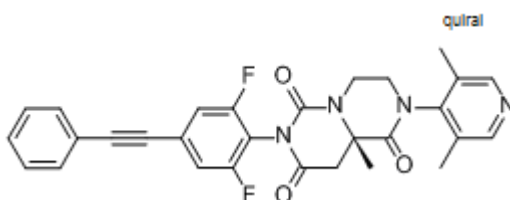
Ejemplo 16

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



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: $m/e = 501,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 5-bromo-2-metilpiridina.

Ejemplo 17

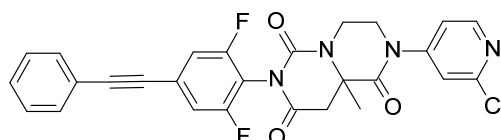


(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3,5-dimetil-4-piridil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 515,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y clorhidrato de 4-bromo-3,5-dimetilpiridina.

Ejemplo 18

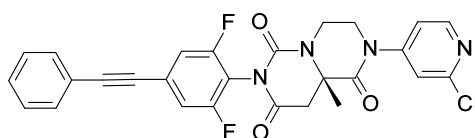
(9aRS)-2-(2-cloro-4-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 521,2$, $523,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-cloro-4-yodopiridina.

Ejemplo 19

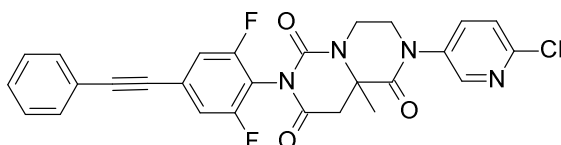
(9aS)-2-(2-cloro-4-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 521,2$, $523,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 2-cloro-4-yodopiridina.

Ejemplo 20

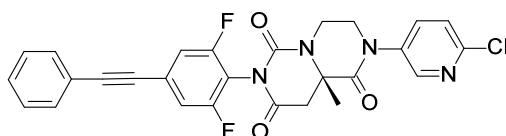
(9aRS)-2-(6-cloro-3-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo claro, EM: $m/e = 521,2$, $523,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-cloro-5-yodopiridina.

Ejemplo 21

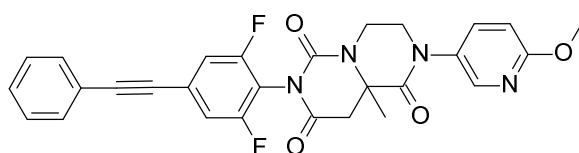
(9aS)-2-(6-cloro-3-piridil)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo claro, EM: $m/e = 521,2$, $523,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 2-cloro-5-yodopiridina.

Ejemplo 22

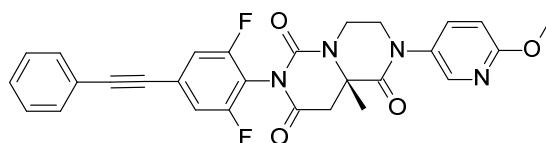
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(6-metoxi-3-piridil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 517,4 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 5-yodo-2-metoxipiridina.

Ejemplo 23

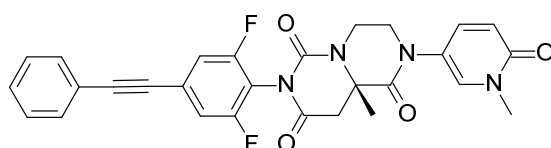
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(6-metoxi-3-piridil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 517,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-yodo-2-metoxipiridina.

Ejemplo 24

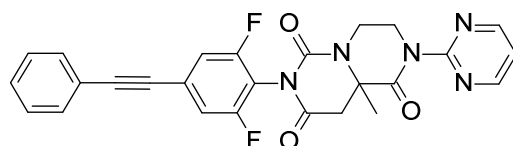
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 517,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona.

Ejemplo 25

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

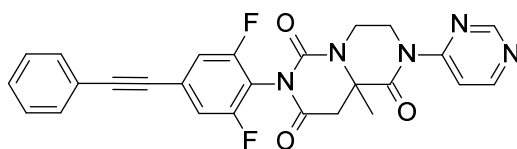


El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e =

488,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromopiridina.

Ejemplo 26

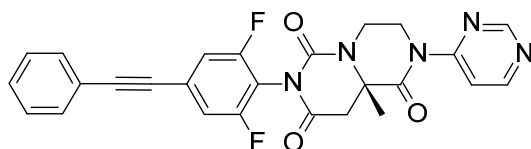
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 488,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y clorhidrato de 4-bromopiridina.

Ejemplo 27

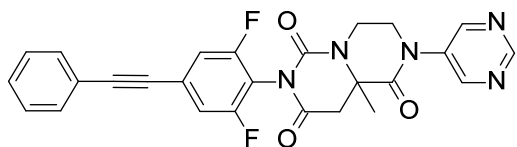
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 488,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y clorhidrato de 4-bromopiridina.

Ejemplo 28

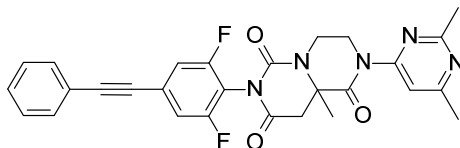
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirimidin-5-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 488,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 5-bromopirimidina.

Ejemplo 29

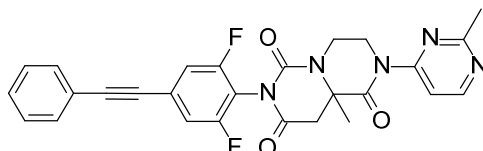
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 516,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 4-bromo-2,6-dimetilpirimidina.

Ejemplo 30

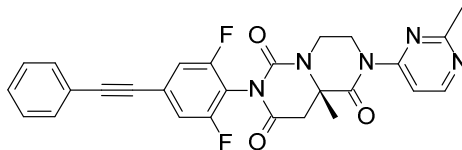
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 502,4 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 4-bromo-2-metilpirimidina.

Ejemplo 31

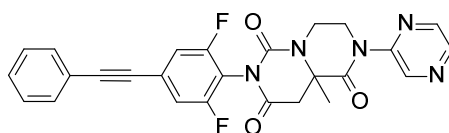
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 502,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 4-bromo-2-metilpirimidina.

Ejemplo 32

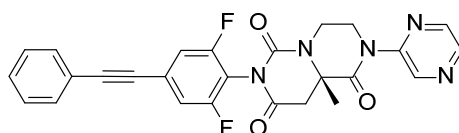
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 488,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromopirazina.

Ejemplo 33

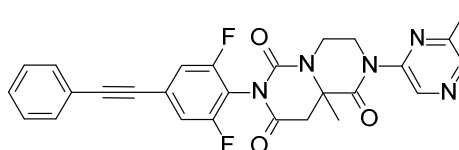
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 488,4 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 2-bromopirazina.

Ejemplo 34

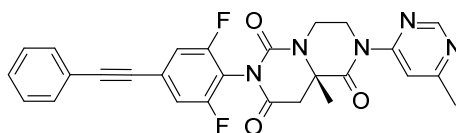
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(6-metilpirazin-2-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 502,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromopirazina.

Ejemplo 35

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

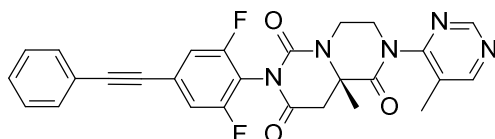


El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 502,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-

7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 4-bromo-6-metilpirimidina.

Ejemplo 36

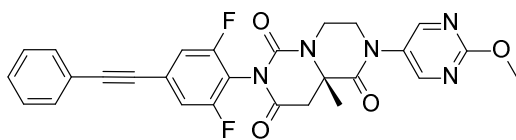
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metilpirimidin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 502,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 4-bromo-6-metilpirimidina.

Ejemplo 37

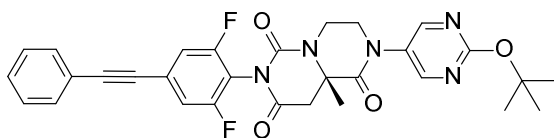
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 518,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-bromo-2-metoxipirimidina.

Ejemplo 38

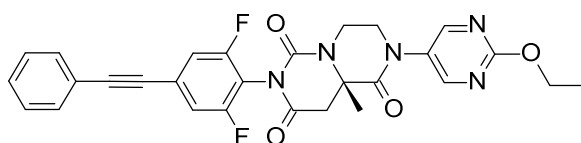
(9aS)-2-(2-terc-butoxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 504,3 ([M-tBu]⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-bromo-2-(terc-butoxi) pirimidina.

Ejemplo 39

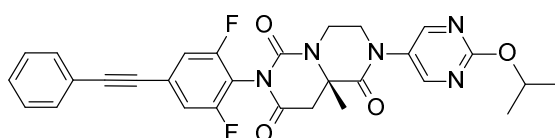
(9aS o 9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-etoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 532,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-bromo-2-etoxipirimidina.

Ejemplo 40

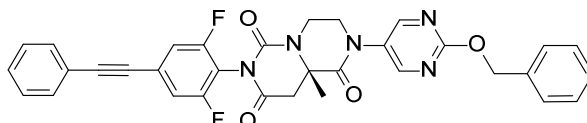
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 546,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-bromo-2-isopropoxipirimidina.

Ejemplo 41

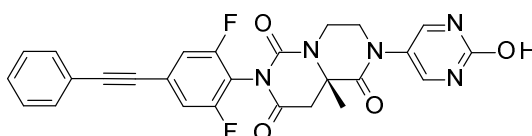
(9aS)-2-(2-benciloxipirimidin-5-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 594,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 2-(benciloxi)-5-bromopirimidina.

Ejemplo 42

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino [1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

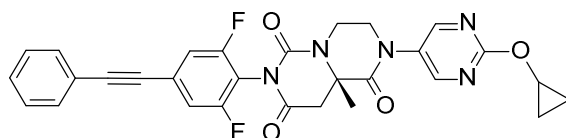


(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 36) (60 mg, 0,116 mmol) se

disolvió en cloroformo (3,0 ml). Se añadió una solución de 0,139 ml (0,139 mmol, 1,2 eq.) de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano en 0,5 ml de cloroformo durante un período de 5 min. La mezcla se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente, y después se inactivó por la adición de solución de NaHCO_3 al 5% (0,6 ml). La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y se evaporó. Esta operación se repitió dos veces. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 50:50 a 100:0, y después con MeOH: acetato de etilo 6:94, luego con MeOH: diclorometano 15:85. Se obtuvo el compuesto del título (19 mg, rendimiento 33%) como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 504,2$ ($M+H^+$).

Ejemplo 43

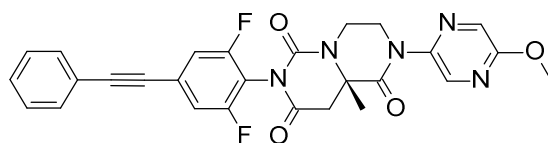
(9aS)-2-[2-(ciclopropoxi)pirimidin-5-il]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 544,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-bromo-2-ciclopropoxipirimidina.

Ejemplo 44

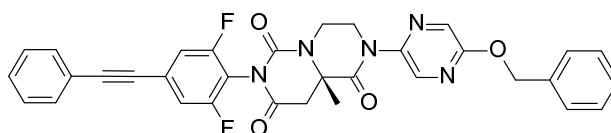
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(5-metoxipirazin-2-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino amarillo claro, EM: $m/e = 518,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 2-bromo-5-metoxipirazina.

Ejemplo 45

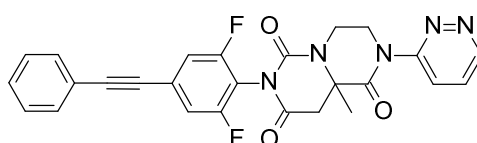
(9aS)-2-(5-benciloxipirazin-2-il)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 594,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 2-(benciloxi)-5-bromopirazina.

Ejemplo 46

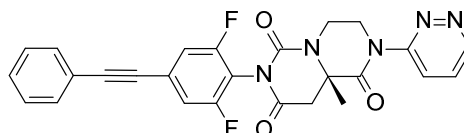
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-piridazin-3-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino amarillo claro, EM: $m/e = 488,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 3-yodopiridazina.

Ejemplo 47

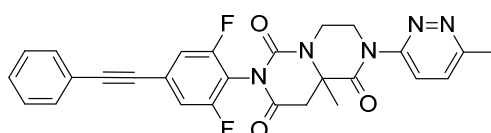
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-pirazin-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido, EM blanquecino: $m/e = 488,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 3-yodopiridazina.

Ejemplo 48

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

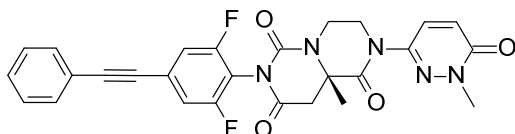


El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 502,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de

(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 3-yodo-6-metilpiridazina.

Ejemplo 49

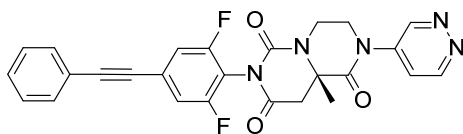
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-piridazin-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino amarillo claro, EM: m/e = 518,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 6-bromo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (CAS: 1123169-25-4).

Ejemplo 50

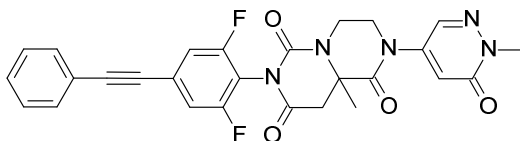
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-piridazin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: m/e = 488,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y bromhidrato de 4-bromopiridazina.

Ejemplo 51

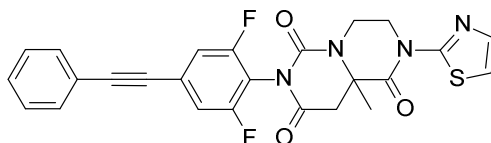
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-6-oxo-piridazin-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido rojo CLARO, EM: m/e = 518,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 5-yodo-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (CAS: 153239-91-9).

Ejemplo 52

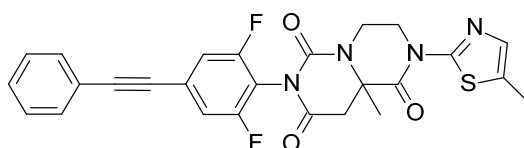
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-tiazol-2-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino amarillo claro, EM: $m/e = 493,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromotiazol.

Ejemplo 53

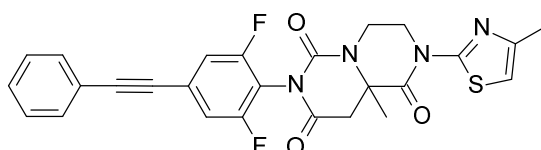
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(5-metiltiazol-2-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 507,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromo-5-metiltiazol.

Ejemplo 54

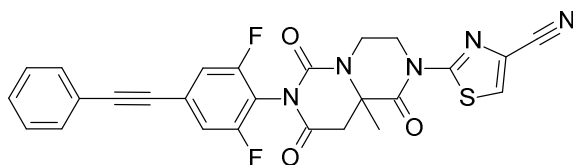
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-metiltiazol-2-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 507,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromo-4-metiltiazol.

Ejemplo 55

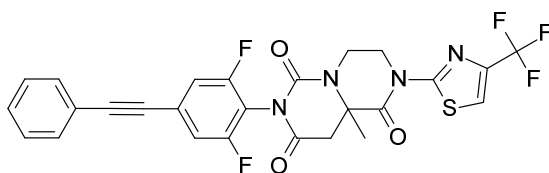
2-[(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il]tiazol-4-carbonitrilo



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 518,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromotiazol-4-carbonitrilo.

Ejemplo 56

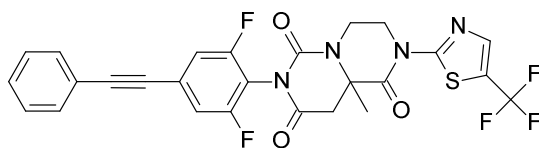
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[4-(trifluorometil)tiazol-2-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo, EM: $m/e = 561,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol.

Ejemplo 57

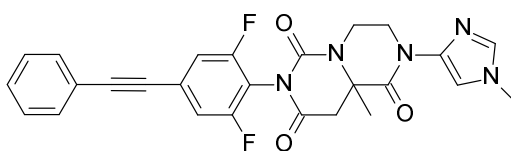
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[5-(trifluorometil)tiazol-2-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 561,1$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromo-5-(trifluorometil)tiazol.

Ejemplo 58

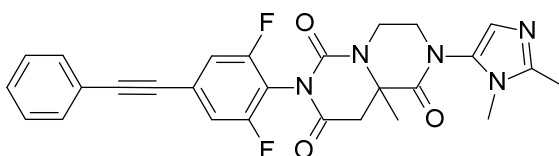
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilimidazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 490,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 4-bromo-1-metil-1H-imidazol.

Ejemplo 59

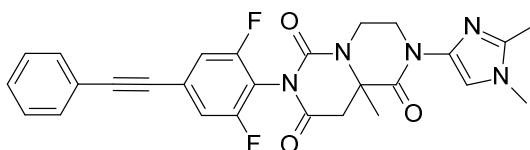
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 504,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-bromo-1,4-dimetil-1H-imidazol.

Ejemplo 60

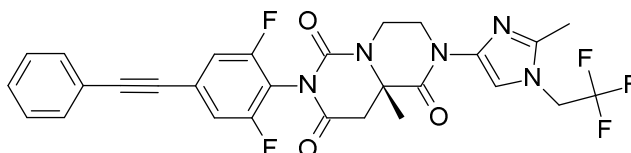
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1,2-dimetilimidazol-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 504,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 4-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol.

Ejemplo 61

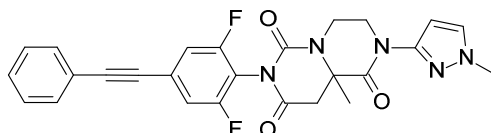
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-4-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 572,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 4-yodo-2-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol.

Ejemplo 62

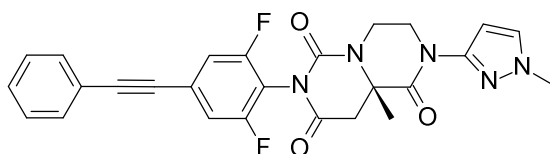
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 490,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 3-bromo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 63

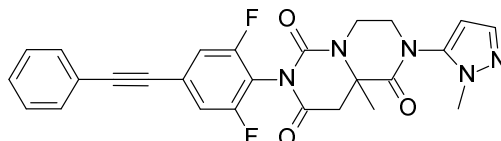
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 490,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 3-bromo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 64

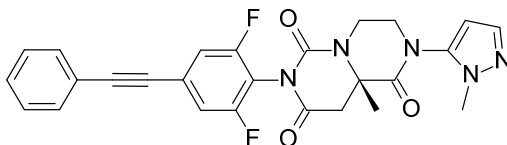
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: $m/e = 490,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 5-yodo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 65

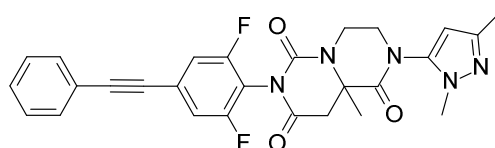
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-metilpirazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 490,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-yodo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 66

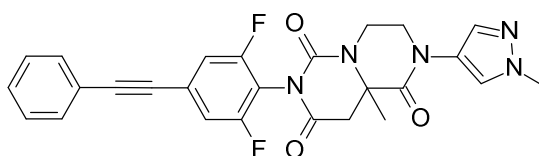
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2,5-dimetilpirazol-3-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 504,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol.

Ejemplo 67

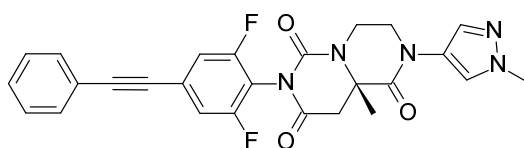
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 490,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 3-bromo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 68

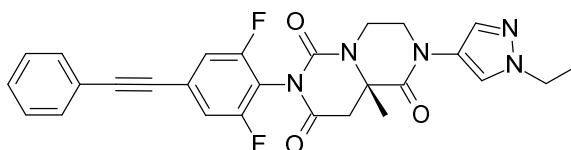
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 490,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 3-bromo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 69

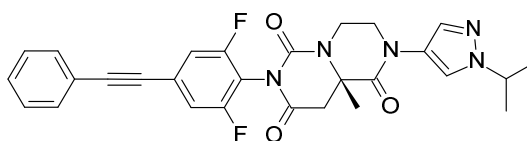
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1-etilpirazol-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 504,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 1-etil-4-yodo-1H-pirazol.

Ejemplo 70

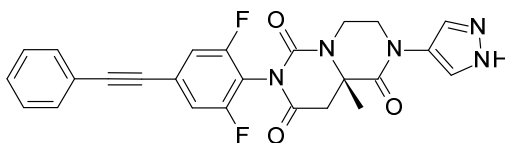
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(1-isopropilpirazol-4-il)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 518,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 1-isopropil-4-yodo-1H-pirazol.

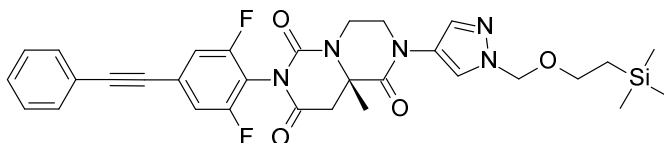
Ejemplo 71

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



Paso 1: (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[1-(2-

trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:



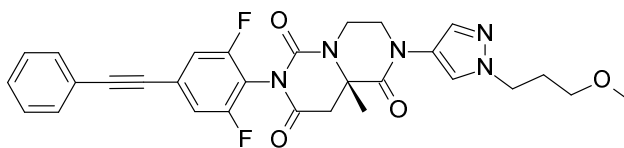
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 4-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (CAS: [220299-49-0]).

Paso 2: (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:

A una solución bien agitada de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (85 mg, 0,140 mmol) en 2 ml de dioxano se añadió 0,35 ml (1,4 mmol, 10 eq.) De una solución 4 M de HCl en dioxano. La reacción se agitó durante 4 h a 55 °C y 16 h a t.a. La solución se ajustó a > 8 por adición de solución de hidróxido de amonio al 25% (0,48 ml, 3,08 mmol, 22 eq.) y se concentró a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (20 g) utilizando un gradiente 50:50 a 0:100 de heptano-acetato de etilo seguido de 4% de MeOH en acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo el compuesto del título (43 mg, rendimiento 64%) como un sólido blanco, EM: m/e = 476,2 (M+H⁺).

Ejemplo 72

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[1-(3-metoxipropil)pirazol-4-il]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

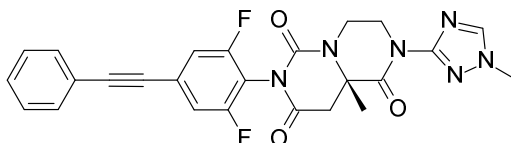


A una solución de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (36 mg, 0,076 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió a 0 °C una suspensión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (3,9 mg, 0,1 mmol, 1,3 eq.). La reacción se agitó durante 5 min, se añadió y 1-bromo-3-metoxipropano (12,7 mg, 9,3 µl, 0,083 mmol, 1,1 eq.). La solución amarilla se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. Después del tratamiento estándar con acetato de etilo/agua se

secaron las capas orgánicas sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 (20 g)) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano de 50% a 100%. Se obtuvo el compuesto del título (16 mg, rendimiento 39%) en forma de un sólido blanco, EM: $m/e = 548,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 73

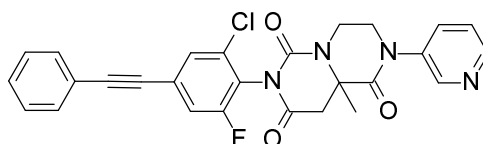
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metil-1,2,4-triazol-3-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



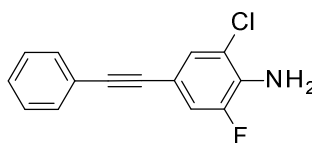
El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: $m/e = 491,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 3-yodo-1-metil-1H-1,2,4-triazol.

Ejemplo 74

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

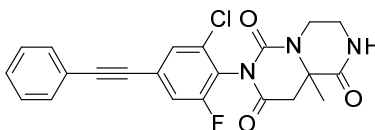


Paso 1: 2-cloro-6-fluoro-4-feniletinil-fenilamina



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja, EM: $m/e = 246,1$, $248,1$ ($\text{M}+\text{H}^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 1 de 2-cloro-6-fluoro-4-yodoanilina y fenilacetileno.

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



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 424,3$, $426,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 2 de 2-cloro-6-fluoro-4-feniletinilo-fenilamina (Ejemplo 73, paso 1) y 2-[(2RS)-2-metil-3-

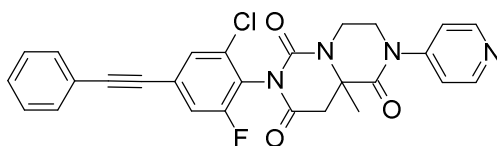
oxo-piperazin-2-il]acetato de metilo.

Paso 3: (9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:

El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 503,2, 505,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 73, paso 2) y 3-yodopiridina.

Ejemplo 75

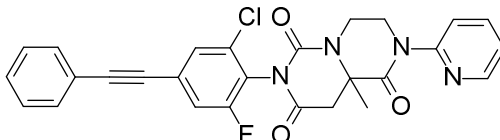
(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: m/e = 503,2, 505,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 73, paso 2) y 4-yodopiridina.

Ejemplo 76

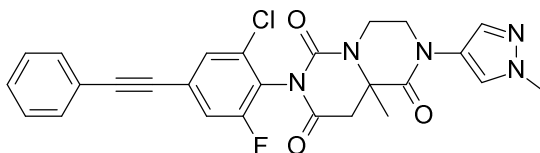
(9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 503,2, 505,1 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 73, paso 2) y 2-yodopiridina.

Ejemplo 77

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

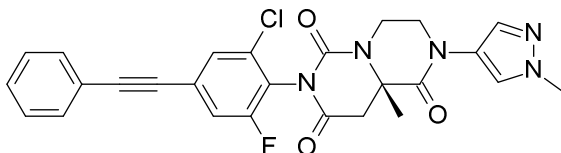


El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, EM: m/e =

506,2, 508,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 73, paso 2) y 4-yodo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 78

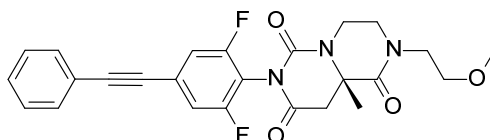
(9aS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El uso de técnicas de separación similares a las descritos en el ejemplo 4, paso 2; se realizó la separación quiral de los enantiómeros por HPLC quiral con una columna Chiralpak AD usando como eluyente (heptano/EtOH/NH₄OAc-60/39,9/0,1%) para obtener (9aS)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (mezcla 1:1 de atropisómeros estables) como un sólido marrón claro, EM: m/e = 506,3, 508,2 (M+H⁺); así como (9aR)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (atropisómero estable = entidad A) como un sólido marrón claro (EM: 506,2, 508,2 (M+H⁺)); y (9aR)-7-[2-cloro-6-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (atropisómero estable = entidad B) como un sólido marrón claro (EM: 506,2, 508,1 (M+H⁺)).

Ejemplo 79

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

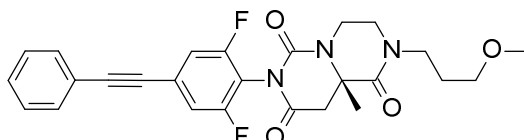


A una solución de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (60 mg, 0,147 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió a 0 °C una suspensión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (12 mg, 0,3 mmol, 2 eq.). La reacción se agitó durante 10 min y se añadió 2-bromo-2-metoxietano (61 mg, 42 µl, 0,44 mmol, 3 eq.). La solución se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua. Después del tratamiento estándar con acetato de

etilo/agua se secaron las capas orgánicas sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía rápida (SiO_2 (20 g)) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano de 20% a 100%. Se obtuvo el compuesto del título (18 mg, rendimiento 26%) como un sólido blanco, EM: $m/e = 468,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 80

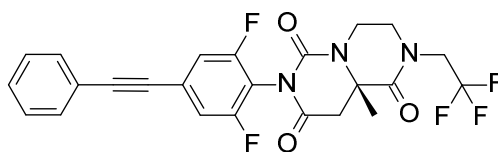
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(3-metoxipropil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: $m/e = 482,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 79, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 1-bromo-3-metoxipropano.

Ejemplo 81

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

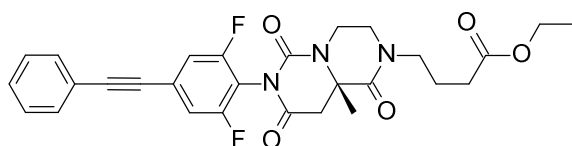


A una solución de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (60 mg, 0,147 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (61 mg, 38 μl , 0,26 mmol, 1,8 eq.) En DMF (2 ml) se añadieron a temperatura ambiente K_2CO_3 (61 mg, 0,44 mmol, 3 eq.). La reacción se agitó durante 10 min y se añadió 2-bromo-2-metoxietano (61 mg, 42 μl , 0,44 mmol, 3 eq.). La solución se agitó durante 1 h a t.a. y después se calentó a 65 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante 6 h. Después, se añadió trifluorometano-sulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (20 l) y la reacción se agitó durante 16 h a 65 $^\circ\text{C}$. Se añadieron otros 20 μl de trifluorometano-sulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo y la mezcla se agitó durante 1 hora a 65 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se inactivó con agua. Después del tratamiento estándar con acetato de etilo/agua se secaron las capas orgánicas sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó y se separó del material de partida sin reaccionar mediante cromatografía rápida (SiO_2 (20 g)) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano de 10% a 100%. Se obtuvo el compuesto

del título como un sólido cristalino de color blanco, EM: $m/e = 492,2$ ($M+H^+$).

Ejemplo 82

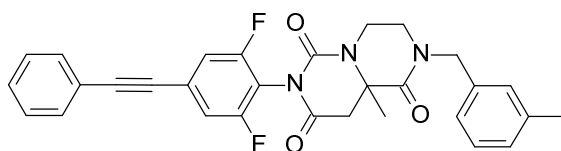
4-[(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidin-2-il]butanoato de etilo



A una solución de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) (55 mg, 0,134 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (52 mg, 39 μ l, 0,27 mmol, 2,0 eq.) En DMF (1,5 ml) a t.a. se le añadió Cs_2CO_3 (88 mg, 0,27 mmol, 2,0 eq.). La reacción se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua. Después del tratamiento estándar con acetato de etilo/agua se secaron las capas orgánicas sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó y se separó del material de partida sin reaccionar mediante cromatografía rápida (SiO_2 (20 g)) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano de 10% a 100%. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido ceroso de color amarillo claro, EM: $m/e = 524,3$ ($M+H^+$).

Ejemplo 83

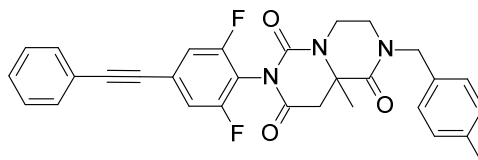
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(m-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



A una solución de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1H-pirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) (50 mg, 0,122 mmol) y 1-(bromometil)-3-metil-benceno (27 mg, 20 μ l, 0,147 mmol, 1,2 eq.) en DMF (1,8 ml) se añadieron a temperatura ambiente Cs_2CO_3 (80 mg, 0,24 mmol, 2,0 eq.). La reacción se agitó durante 24 h a t.a. La mezcla de reacción se inactivó con agua. Después del tratamiento estándar con acetato de etilo/agua se secaron las capas orgánicas sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó y se separó del material de partida sin reaccionar mediante cromatografía rápida (SiO_2 (20 g)) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano de 10% a 80%. Se obtuvo el compuesto del título (59 mg, 94%) como un sólido blanco, EM: $m/e = 514,3$ ($M+H^+$).

Ejemplo 84

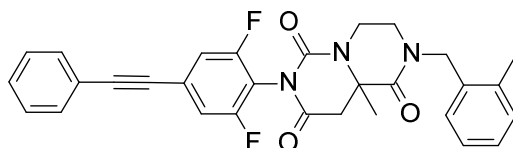
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(p-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 514,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 1-(bromometil)-4-metilbenceno.

Ejemplo 85

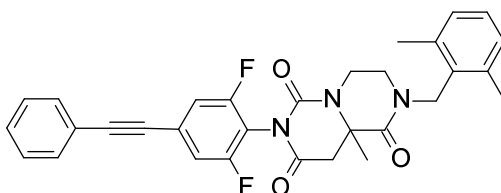
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(o-tolilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 514,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 1-(bromometil)-2-metil-benceno.

Ejemplo 86

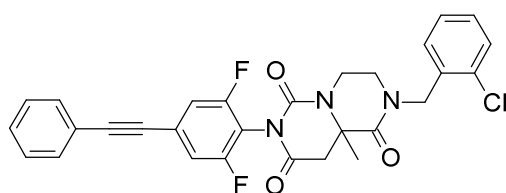
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(2,6-dimetilfenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 528,4 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 2-(bromometil)-1,3-dimetilbenceno.

Ejemplo 87

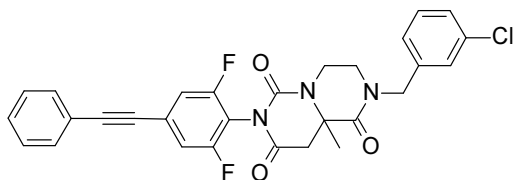
(9aRS)-2-[(2-clorofenil)metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 534,3$, $536,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 1-(bromometil)-2-clorobenceno.

Ejemplo 88

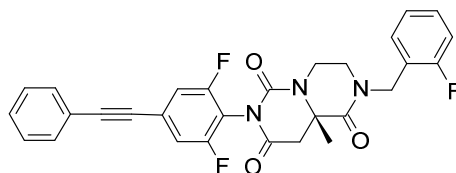
(9aRS)-2-[(3-clorofenil)metil]-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 534,3$, $536,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y 1-(bromometil)-3-clorobenceno.

Ejemplo 89

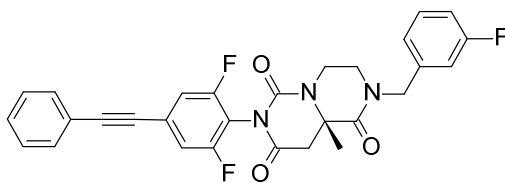
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(2-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino blanco, EM: $m/e = 518,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno.

Ejemplo 90

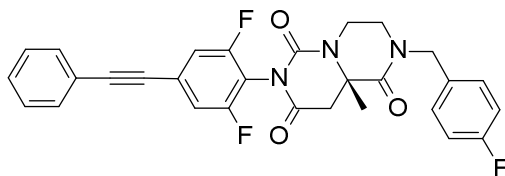
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(3-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 518,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno.

Ejemplo 91

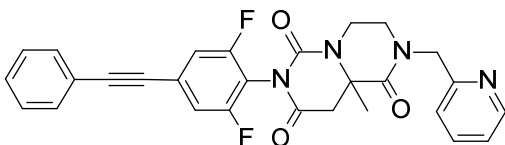
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-[(4-fluorofenil)metil]-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 518,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno.

Ejemplo 92

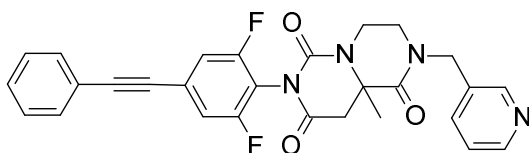
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(2-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino amarillo claro, EM: $m/e = 501,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y bromhidruro de 2-(bromometil)piridina.

Ejemplo 93

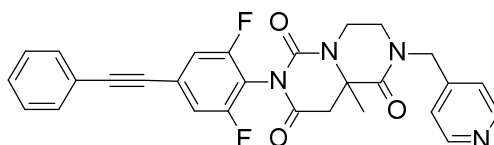
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 501,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y bromhidruro de 3-(bromometil)piridina.

Ejemplo 94

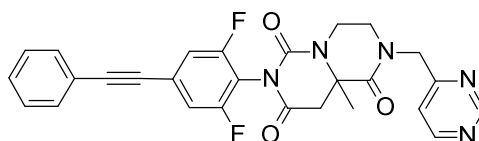
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(4-piridilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 501,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y bromhidruro de 4-(bromometil)piridina.

Ejemplo 95

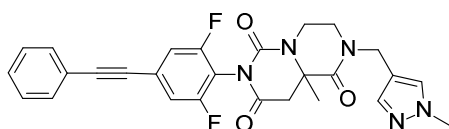
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(pirimidin-4-ilmetil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: $m/e = 502,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 83, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y bromhidruro de 4-(bromometil)pirimidina.

Ejemplo 96

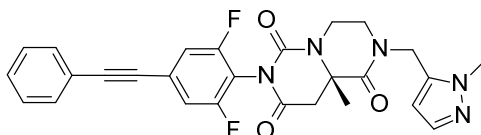
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(1-metilpirazol-4-il)metil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido, EM marrón: m/e = 504,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 79, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 1) y bromhidruro de 4-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 97

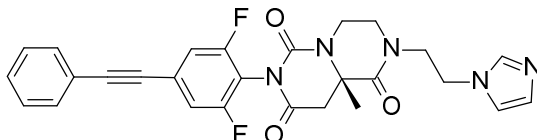
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[(2-metilpirazol-3-il)metil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 504,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 79, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 98

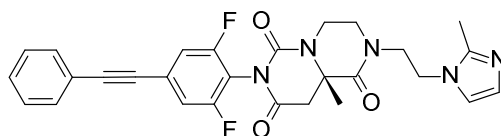
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-2-(2-imidazol-1-iletil)-9a-metil-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 504,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 79, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 99

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilimidazol-1-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

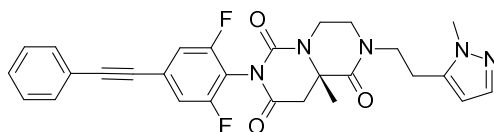


El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 518,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 79, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y bromhidruro de 1-(2-bromoetil)-2-metil-1H-

imidazol.

Ejemplo 100

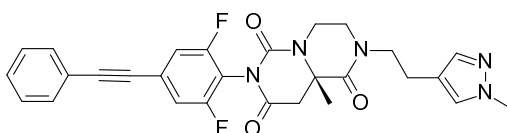
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(2-metilpirazol-3-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 518,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 79, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 5-(2-bromoetil)-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 101

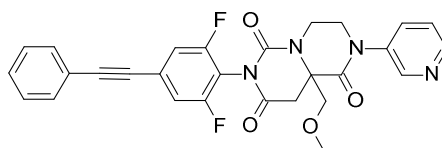
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-[2-(1-metilpirazol-4-il)etil]-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



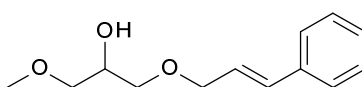
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 518,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 79, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 4, paso 2) y 4-(2-bromoetil)-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 102

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



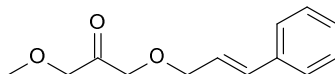
Paso 1: 1-[(E)cinamil]oxi-3-metoxi-propan-2-ol:



Se añadió NaH (60% en aceite) (5,44 g, 136,2 mmol) a una solución agitada de alcohol trans-cinamilo (18,27 g, 136,2 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. Entonces se añadió a la mezcla glicidil éter de metilo (10 g, 113,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2

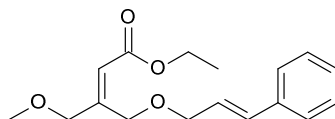
x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-12% EtOAc/hexano). Se obtuvo el compuesto del título (8,4 g, 25%) como un líquido amarillo.

Paso 2: 1-[(E)cinamil]oxi-3-metoxi-propan-2-ona:



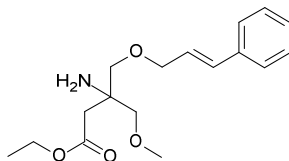
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (6,93 g, 16,4 mmol) a una solución agitada de 1-[(E)cinamil]oxi-3-metoxi-propan-2-ol (ejemplo 102, paso 1) (2,42 g, 10,9 mmol) en diclorometano (60 ml) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15% EtOAc/hexano). Se obtuvo el compuesto del título (2,00 g, 83%) como un aceite amarillo.

Paso 3: (Z)-3-[[[(E)cinamil]oximetil]-4-metoxi-but-2-enoato de etilo:



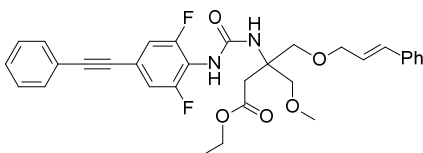
A una solución de 1-[(E)cinamil]oxi-3-metoxi-propan-2-ona (ejemplo 102, paso 2) (3,00 g, 13,6 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió (carbetoximetilen) trifenil-fosforano (9,50 g, 27,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (10-15% EtOAc/hexano). Se obtuvo el compuesto del título (3,26 g, 82%) como un aceite de color amarillo claro, EM: $m/e = 291,3$ ($M+H^+$).

Paso 4: (3RS)-3-amino-3-[[[(E)cinamil]oximetil]-4-metoxi-butanoato de etilo:



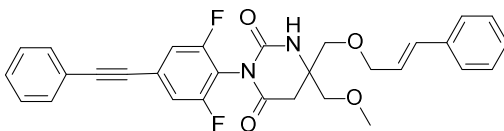
(Z)-3-[[[(E)cinamil]oximetil]-4-metoxi-but-2-enoato de etilo (ejemplo 102, paso 3) (3,62 g, 12,5 mmol) se disolvió en una solución saturada de NH_3 en etanol (4 ml) en un tubo sellado que se calentó a 90 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc). Se obtuvo el compuesto del título (1,9 g, 85% basado en el material de partida recuperado) como un aceite amarillo, EM: $m/e = 307,9$ ($M+H^+$).

Paso 5: (3RS)-3-[[*(E)*-cinamil]oximetil]-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-carbamoilamino]-4-metoxi-butanoato de etilo:



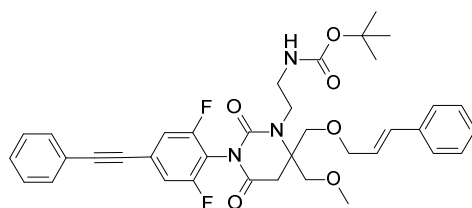
Se añadió trifosgeno (1,29 g, 4,37 mmol) a una solución agitada de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenil amina (ejemplo 1, paso 1) (1,00 g, 4,37 mmol) en tolueno (100 ml) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó, y el isocianato resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se añadió a una solución agitada de (3RS)-3-amino-3-[[*(E)*cinamil]oximetil]-4-metoxi-butanoato de etilo (ejemplo 102, paso 4) (1,34 g, 4,37 mmol) y Et₃N (1,82 ml, 13,1 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30-40% EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 56%) como un sólido blanco, EM: m/e = 563,2 (M+H⁺).

Paso 6: (6RS)-6-[[*(E)*-cinamil]oximetil]-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(metoximetil) hexahidropirimidina-2,4-diona:



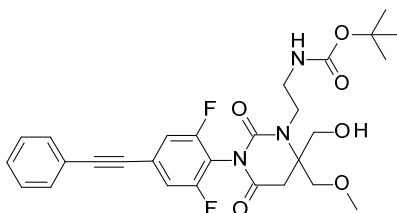
Una solución de (3RS)-3-[[*(E)*-cinamil]oximetil]-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-carbamoilamino]-4-metoxi-butanoato de etilo (Ejemplo 102, paso 5) (3,00 g, 5,34 mmol) en THF (30 ml) se añadió a una solución bien agitada de NaH (60% en aceite) (320 mg, 8,01 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-30% EA/hexano) para obtener el compuesto del título (2,50 g, 91%) como un sólido blanquecino, EM: m/e = 517,0 (M+H⁺).

Paso 7: N-[2-[(6RS)-6-[[*(E)*-cinamil]oximetil]-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(metoximetil)-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil]carbamato de terc-butilo:



A una solución de (6RS)-6-[[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)-fenil]-6-(metoximetil) hexahidropirimidina-2,4-diona (Ejemplo 102, paso 6) (1,00 g, 1,94 mmol) en DMF (6,7 ml) se le añadió (2-bromoetil) carbamato de terc-butilo (0,868 g, 3,87 mmol) y carbonato de cesio (1,39 g, 4,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se recogió en 60 ml de EtOAc/heptano 3:1. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc en hexano 0-40% para obtener el compuesto del título (1,18 g, 92%) como una espuma blanca, EM: $m/e = 560,2$ ((M-Boc)+H⁺).

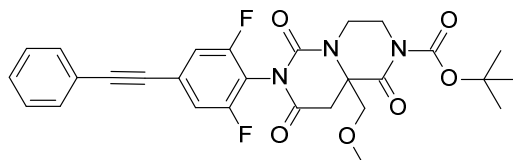
Paso 8: N-[2-[(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-6-(hidroximetil)-6-(metoximetil)-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil]carbamato de terc-butilo:



A una solución de N-[2-[(6RS)-6-[[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(metoximetil)-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil] carbamato de terc-butilo (Ejemplo 102, paso 7) (1,150 g, 1,74 mmol) en nitrometano (30 ml) se añadieron cloruro heptahidratado de cerio (III) (0,714 g, 1,92 mmol), yoduro de sodio (0,287 g, 1,92 mmol), y 1,3 propanodiol (0,208 g, 194 μl , 1,92 mmol). La mezcla se agitó 32h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se recogió en 60 ml de diclorometano/MeOH 93:7. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se lavó con agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna de sílice-Aminofase usando un gradiente 1:1 de EtOAc/heptano, a continuación EtOAc y finalmente EtOAc/MeOH 95:5 como eluyente para producir 490 mg de un sólido de color amarillo claro que contiene material de debocilado y una impureza difícil de separar. Este material se disolvió en THF (22 ml), se añadieron trietilamina (0,168 g, 231 μl , 1,66 mmol) y dicarbonato de

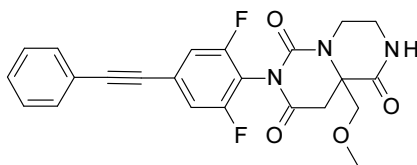
di-terc-butilo (0,289 g, 1,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente 0-100% de EtOAc en heptano para producir el compuesto del título (0,362 g, 38%) como un sólido blanco, EM: m/e = 444,2 ((M-Boc)+H⁺).

Paso 9: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-(metoximetil)-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-2-carboxilato de terc-butilo:



A una solución de N-[2-[(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-(hidroximetil)-6-(metoximetil)-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 102, paso 8) (0,260 g, 0,478 mmol) en diclorometano (11 ml) y DMF (1,6 ml) se añadieron 0,900 g de tamices moleculares 4A en polvo activados, dicromato de piridinio (0,675 g, 1,79 mmol, 3,75 eq.) y ácido acético (0,124 g, 118 μ l, 2,06 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a t.a. La reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc, después se añadió Speedex (ca. 5 g) y la suspensión se agitó durante 5 min. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con 50 ml de EtOAc. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente 0-80% de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (0,114 g, 54%) como un sólido blanco, EM: m/e = 440,2 ((M-Boc)+H⁺).

Paso 10: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-(metoximetil)-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:



Una solución de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 102, paso 9) (0,140 g, 0,259 mmol) en 7 ml de diclorometano se enfrió a 0-2 °C. Luego se añadió una solución 4 N (0,519 ml, 2,08 mmol, 8 eq.) de HCl/dioxano ere. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la solución se diluyó con 20 ml de diclorometano, se inactivó por adición de 5 ml de solución de NaHCO₃ al 5% seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con

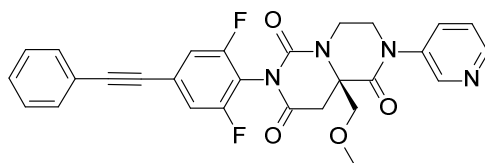
salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,109 g, 96%) como un sólido cristalino blanco, EM: $m/e = 440,2$ ($M+H^+$).

Paso 11: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 517,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 102, paso 10) y 3-yodopiridina.

Ejemplo 103

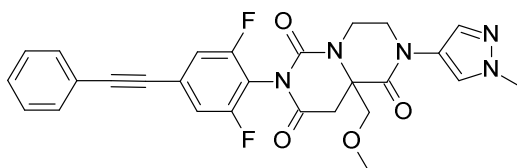
(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



La separación quiral del racemato del Ejemplo 102 se realizó por HPLC quiral en una columna Chiral Reprosil-NR usando (hexano/EtOH/ NH_4OAc -70/30/0,1%) como eluyente que produjo (9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido blanco (EM: 517,3 ($M+H^+$)); y (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido blanco (EM: 517,3 ($M+H^+$)).

Ejemplo 104

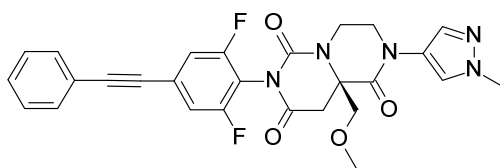
(9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 520,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 102, paso 10) y 4-yodo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 105

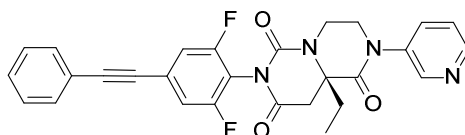
(9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



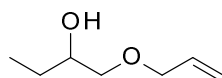
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, EM: m/e = 520,2 (M+H⁺), mediante separación HPLC quiral de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-(metoximetil)-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona racémico (Ejemplo 104) en una columna Chiralpak AD usando como eluyente (heptano/EtOH/NH₄OAc-60/40/0,1%).

Ejemplo 106

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

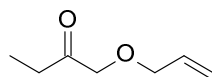


Paso 1: 1-aliloxibutan-2-ol:



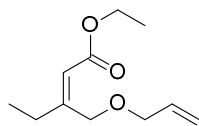
Se añadió una solución de 1,2-epoxibutano (19,33 g, 332,82 mmol) en THF (100 ml) a una suspensión de NaH (13,31 g, 332,82 mmol) en THF (130 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de alcohol de alilo (20,0 g, 277,35 mmol) en THF (70 ml) a 25 °C y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después de inactivar con agua y extraer con EtOAc (2 x 500 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-20% EtOAc/hexano). Se obtuvo el compuesto del título (13 g, 36%) en forma de líquido amarillo.

Paso 2: 1-aliloxibutan-2-ona:



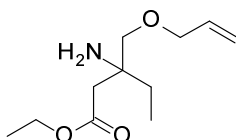
A una solución de 1-aliloxi-butan-2-ol (ejemplo 106, paso 1) (5,0 g, 38,5 mmol) en diclorometano (100 ml) a 25 °C se añadió dicromato de piridinio (20,72 g, 96,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 h, se filtró a través del Celite y el filtrado se concentró. Se obtuvo el compuesto del título (4,3 g, 87%) como un aceite marrón que era suficientemente puro para usarse directamente en el siguiente paso.

Paso 3: (E,Z)-3-(aliloximetil)pent-2-enoato de etilo:



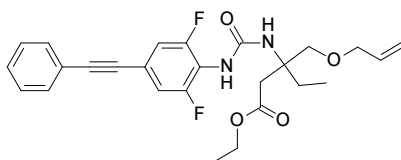
A una suspensión de NaH (405 mg, 10,1 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió fosfonoacetato de trietilo (2,62 g, 11,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. Después, se añadió una solución de 1-aliloxi-butan-2-ona (ejemplo 106, paso 2) (1 g, 7,80 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-15% EtOAc /hexano). Se obtuvo el compuesto del título (1,0 g, 65%) como un líquido amarillo.

Paso 4 (3RS)-3-(aliloximetil)-3-amino-pentanoato de etilo:



(E,Z)-3-(aliloximetil)pent-2-enoato de etilo (ejemplo 102, paso 3) (2,8 g, 14,12 mmol) se disolvió en una solución saturada de NH₃ en etanol (5 ml) en un tubo sellado se calentó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 a 100% EtOAc/hexano). El compuesto del título se obtuvo en forma de líquido de color amarillo claro (1,5 g, 49% basado en material de partida recuperado (1,0 g)).

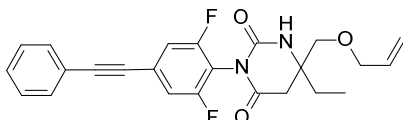
Paso 5: (3RS)-3-(aliloximetil)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-carbamoilamino]pentanoato de etilo:



Se añadió trifosgeno (2,76 g, 9,3 mmol) a una solución agitada de 2,6-difluoro-4-feniletinil-fenil amina (ejemplo 1, paso 1) (2,13 g, 9,3 mmol) en tolueno (100 ml) a 25 °C y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó, y el isocianato resultante se diluyó con diclorometano (50 ml) y se añadió a una solución agitada de (3RS)-3-(aliloximetil)-3-amino-pentanoato de etilo (ejemplo 106, paso 4) (2,0 g, 9,3 mmol) y Et₃N (3,91 ml, 27,9 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante

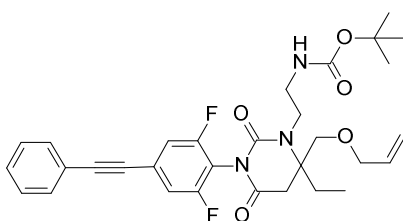
a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15% EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 46%) como un sólido blanco, EM: $m/e = 471,1$ ($M+H^+$).

Paso 6: (6RS)-6-(aliloximetil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-hexahidropirimidina-2,4-diona:



Una solución de (3RS)-3-(aliloximetil)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-carbamoilamino] pentanoato de etilo (ejemplo 106, paso 5) (3,1 g, 5,51 mmol) en THF (20 ml) a una suspensión bien agitada de NaH (60% en aceite) (0,220 g, 5,51 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20% EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (2,0 g, 85%) como un sólido blanco, EM: $m/e = 425,4$ ($M+H^+$).

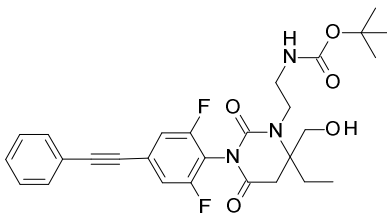
Paso 7: N-[2-[(6RS)-6-(aliloximetil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil]carbamato de terc-butilo:



A una solución de (3RS)-3-(aliloximetil)-3-[[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-carbamoilamino]pentanoato de etilo (ejemplo 106, paso 6) (1,00 g, 2,36 mmol) en DMF (8,0 ml) se añadieron (2-bromoetil) carbamato de terc-butilo (1,06 g, 4,71 mmol) y carbonato de cesio (1,69 g, 5,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C y 6 horas a 70 °C. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se recogió en 60 ml de EtOAc/heptano 3:1. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente 0-40% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (1,34 g, 92%) como una espuma de color amarillo claro, EM:

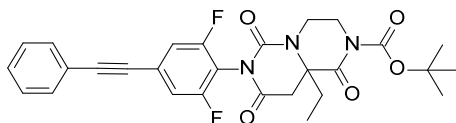
$m/e = 468,3 ((M \text{ Boc}) + H^+)$.

Paso 8: N-[2-[(6RS)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-6-etil-6-(hidroximetil)-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil]carbamato de terc-butilo:



En un recipiente de presión de vidrio de 25 ml, una solución de N-[2-[(6RS)-6-(aliloximetil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 106, paso 7) (0,525 g, 0,925 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0,289 g, 1,85 mmol) en metanol (10 ml) se desgasificó con una corriente de argón y se añadió catalizador Pd (TPP)₄ (53,4 mg, 46,2 μ mol, 5% mol). Se cerró el recipiente y la mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C y luego otras 16 h a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente 0-100% de EtOAc en heptano para producir el compuesto del título (0,34 g, 70%) como una resina incolora amorfa, EM: $m/e = 428,3 ((M\text{-Boc})+H^+)$.

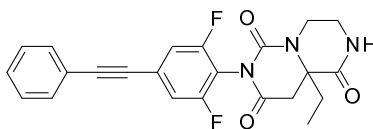
Paso 9: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-etil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-2-carboxilato de terc-butilo:



A una solución de N-[2-[(6RS)-6-(aliloximetil)-3-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-6-etil-2,4-dioxo-hexahidropirimidin-1-il]etil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo 106, paso 8) (0,620 g, 1,18 mmol) en diclorometano (33 ml) y DMF (3,5 ml) se añadieron 1,5 g de tamices moleculares 4A en polvo activados, dicromato de piridinio (1,55 g, 4,11 mmol) y ácido acético (0,282 g, 269 μ l, 4,7 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a t.a. La reacción se diluyó con 60 ml de EtOAc, después se añadió Speedex (ca. 5 g) y la suspensión se agitó durante 5 min. Los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con 60 ml de EtOAc. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente 0-80% de EtOAc en heptano para obtener el compuesto del título (0,274 g, 45%) como un sólido blanco, EM: $m/e = 424,2 ((M\text{-Boc}) + H^+)$.

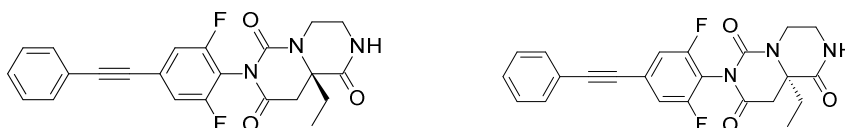
Paso 10: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-etil-2,3,4,9-

tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:



Una solución de (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-1,6,8-trioxo-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-2-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 106, paso 9) (0,280 g, 0,535 mmol) en 12 ml de diclorometano se enfrió a 0-2 °C. A continuación, se añadió una solución 4 N (1,07 ml, 4,28 mmol, 8 equiv.) de HCl en dioxano. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la solución se diluyó con 20 ml de diclorometano, se inactivó por adición de 5 ml de solución de NaHCO₃ 5% seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,221g, 98%) como un sólido cristalino blanco, EM: m/e = 424,2 (M+H⁺).

Paso 11: (9aS)- y (9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-trionas:



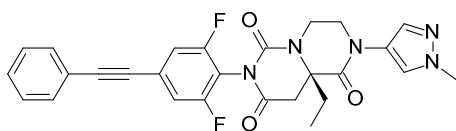
La separación quiral de los enantiómeros se realizó por HPLC quiral usando una columna Chiralpak IE utilizando (hexano/EtOH/DCM/Et₂N-70/20/10/0,1%) como eluyente para obtener (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido amarillo claro (EM: 424,2 (M+H⁺)); y (9aR)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)-fenil]-9a-etil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido amarillo claro (EM: 424,2 (M+H⁺)).

Paso 12: (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil) fenil]-9a-etil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 501,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 106, paso 11) y 3-yodopiridina.

Ejemplo 107

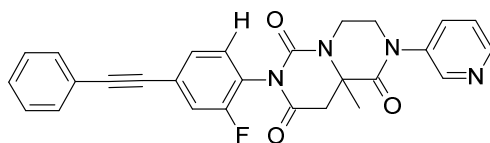
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



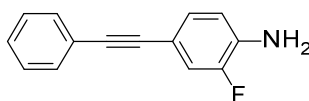
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 504,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-etil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 106, paso 11) y 4-yodo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 108

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

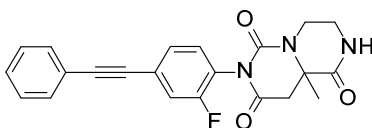


Paso 1: 2-fluoro-4-feniletinil-fenilamina



El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color marrón, EM: $m/e = 212,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 1 de 2-fluoro-4-yodoanilina y fenilacetileno.

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



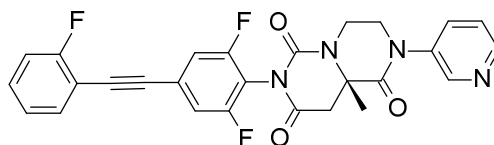
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 392,2$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 2 a partir de 2-fluoro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 107, paso 1) y 2-[(2RS)-2-metil-3-oxo-piperazin-2-il]acetato de metilo.

Paso 3: (9aRS)-7-[2-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c] pirimidina-1,6,8-triona:

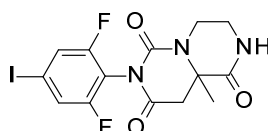
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: $m/e = 469,3$ ($M+H^+$), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aRS)-7-[2-fluoro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 107, paso 2) y 3-yodopiridina.

Ejemplo 109

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

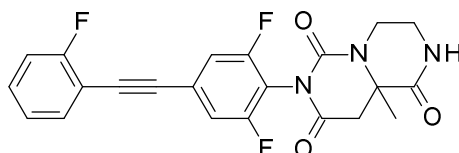


Paso 1: (9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-yodo-fenil)-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:



A una solución de 2,6-difluoro-4-yodo-fenilamina (3,00 g, 11,8 mmol) en tolueno (80 ml) se añadió CDI (5,72 g, 35,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 110 °C. Después, se añadió (2-metil-3-oxo-piperazin-2-il) acetato de metilo (2,63 g, 14,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (70% EA/hexano) para obtener el compuesto del título (4,37 g, 85%) como un sólido blanquecino, EM: m/e = 436,2 (M+H+).

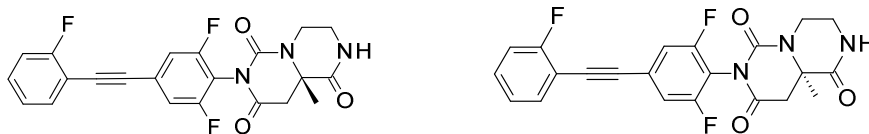
Paso 2: (9aRS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil) etinil]fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:



A una solución de (9aRS)-7-(2,6-difluoro-4-yodofenil)-9a-metiltetrahidro-1H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8(2H,7H)-triona (Ejemplo 109, paso 1) (2,5 g, 5,74 mmol) en atmósfera de argón en THF (15 ml) se añadieron 1-etinil-2-fluorobenceno (1,04 g, 977 µl, 8,62 mmol), Et₃N (2,91 g, 4 ml, 28,7 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (80,6 mg, 115 mmol, 0,02 eq.), trifenilfosfina (15,1 mg, 57,4 mmol, 0,01 eq.) y yoduro de cobre (I) (5,47 mg, 28,7 mmol, 0,005 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. El material bruto se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 50 g, 50% a 100% EtOAc en heptano). Las fracciones se concentraron al vacío para proporcionar 2,00 g del compuesto del título como un polvo blanco, EM: m/e = 428,2 (M+H+).

Paso 3: (9aS)- y (9aR)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-

2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-trionas:



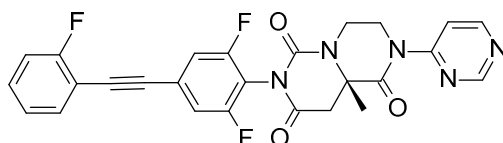
La separación quiral de los enantiómeros se realizó por HPLC quiral con una columna AD quiral usando (heptano/EtOH - 60/40) para obtener (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido amarillo claro (EM: 428,3 (M+H⁺)); y (9aR)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido amarillo claro (EM: 428,3 (M+H⁺)).

Paso 4: (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil) etinil]fenil]-9a-metil-2-(3-piridil)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 505,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 109, paso 3) y 3-yodopiridina.

Ejemplo 110

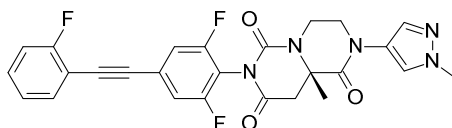
(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2-pirimidin-4-il-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro, EM: m/e = 506,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 3; de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil]fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 109, paso 3) y clorhidrato de 4-bromopiridina.

Ejemplo 111

(9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etinil] fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

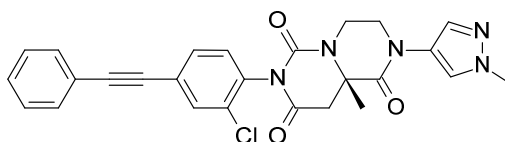


El compuesto del título se obtuvo como un sólido cristalino amarillo claro, EM: m/e = 508,3 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a

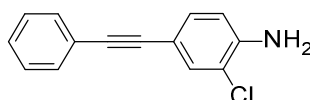
partir de (9aS)-7-[2,6-difluoro-4-[2-(2-fluorofenil)etnil]fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 109, paso 3) y 4-yodo-1-metil-1H-pirazol.

Ejemplo 112

(9aS)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona

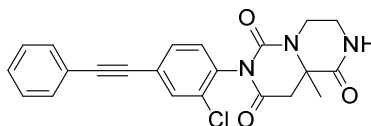


Paso 1: 2-cloro-4-feniletinil-fenilamina



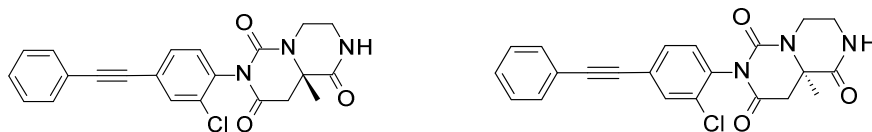
El compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón claro, EM: m/e = 228,1, 230,0 (M+H+), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 1, paso 1 de 2-cloro-4-yodoanilina y fenilacetileno.

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



El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, EM: m/e = 406,3, 408,2 (M+H+), usando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 2 de 2-cloro-4-feniletinil-fenilamina (Ejemplo 112, paso 1) y 2-[(2RS)-2-metil-3-oxo-piperazin-2-il]acetato de metilo.

Paso 3: (9aS)- y (9aR)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-trionas:



La separación quiral de los enantiómeros se realizó por HPLC quiral con una columna quiral Reprosil NR usando (heptano/EtOH - 60/40) para obtener (9aS)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido blanco (EM: 428,3 (M+H+)); y (9aR)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona como un sólido blanco (EM: 428,3 (M+H+)).

Paso 4: (9aS)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2-(1-metilpirazol-4-il)-4,9-dihidro-3H-pirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona:

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, EM: m/e = 488,2, 490,2 (M+H⁺), usando una química similar a la descrita en el ejemplo 5, a partir de (9aS)-7-[2-cloro-4-(2-feniletinil)fenil]-9a-metil-2,3,4,9-tetrahidropirazino[1,2-c]pirimidina-1,6,8-triona (Ejemplo 112, paso 3) y 4-yodo-1-metil-1H-pirazol.