



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 826**

51 Int. Cl.:

C07D 239/56 (2006.01)	C07D 239/54 (2006.01)
C07D 239/36 (2006.01)	C07D 239/52 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04719974 .0**

86 Fecha de presentación : **12.03.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1601659**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

54 Título: **Compuestos pirimidin-2-ona y su uso como ligandos del receptor D₃ de dopamina.**

30 Prioridad: **13.03.2003 DE 103 11 065**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **Abbott GmbH & Co. KG.**
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es: **Geneste, Hervé;**
Kling, Andreas;
Braje, Wilfried;
Haupt, Andreas y
Unger, Liliane

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos pirimidin-2-ona y su uso como ligandos del receptor D₃ de dopamina.

5 La presente invención se relaciona con compuestos pirimidin-2-ona novedosos. Estos compuestos tienen propiedades terapéuticas valiosas y son adecuados en particular para el tratamiento de trastornos que responden a la modulación del receptor D₃ de dopamina.

10 Las neuronas reciben su información interalial por vía de los receptores acoplados a la proteína G. Existen numerosas sustancias que ejercen su efecto por vía de estos receptores. Uno de estos es la dopamina. Los hallazgos confirmados acerca de la presencia de la dopamina y su función psicológica como neurotransmisores se han publicado. Las alteraciones en el sistema transmisor dopaminérgico resultan en trastornos del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, depresión o enfermedad de parkinson. Estos y otros trastornos se tratan con medicamentos que interactúan con los receptores dopaminérgicos.

15 Hasta 1990, dos subtipos de receptores de dopamina claramente definidos farmacológicamente, llamados los receptores D₁ y D₂. Más recientemente, un tercer subtipo se ha encontrado, llamado el receptor D₃, que aparece para mediar algunos efectos de antipsicóticos y drogas anti-parkinson (J. C. Schwartz *et al.*, The Dopamina D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, páginas 135-144; M. Dooley *et al.*, Drugs and Aging 1998, 12,495-514, J. N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, pp. 231-259 "The Dopamina D₃-Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs").

20 Los receptores de Dopamina se dividen ahora en dos familias. En primer lugar el grupo D₂ que consiste de los receptores D₂, D₃ y D₄, y en segundo lugar el grupo D₁ que consiste de los receptores D₁ y D₅. Mientras los receptores D₁ y D₂ son amplios, la expresión de los receptores D₃ por contraste parecen ser regiosselectivos. Así, estos receptores se encuentran preferidamente en el sistema límbico, las regiones de proyección del sistema de dopamina mesolímbico, especialmente en el núcleo accumbens, pero también en otras regiones tal como la amígdala. Debido a su expresión comparativamente regiosselectiva, los receptores D₃ se relaciona como un objetivo con pocos efectos colaterales, y se asume que el ligando D₃ selectivo tiene propiedades anti-sicóticas conocidas pero no sus efectos colaterales neurológicos mediados por el receptor D₂ de dopamina (P. Sokoloff *et al.*, Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff *et al.* Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)). Los compuestos pirimidina que tienen afinidad con el receptor D₃ de dopamina se describen en la DE 10131543 y WO 96/02519. Algunos de estos compuestos tienen alta afinidad con el receptor D₃. Estos están por lo tanto propuestos para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

25 El uso de 1-(3-clorofenil)-piperazinas como antidepresivos se muestra en Mokrosz *et al.* "A Search Trazodone for new-like antidepressants: synthesis and preliminary receptor binding studies" *Archiv der Pharmazie*, 328(1995), 623-625.

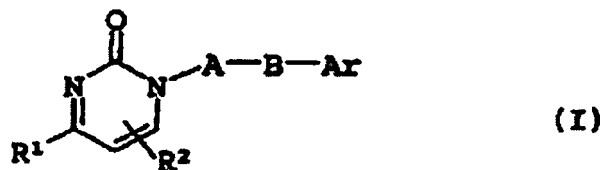
30 La EP 748800 A2 describe derivados de Pirimidindion, Pirimidintrion, Triazindion y Tetrahydroquinazolindion, con efecto antagonista del α -adrenoceptor.

35 Ha habido varios reportes de que los neurolépticos pueden conducir a la inhibición de la respiración mitocondrial. Se ha mostrado que tal inhibición es la causa de los efectos neurotóxicos de neurolépticos y de efectos colaterales extra piramidales irreversibles que se observan en la administración prolongada de neurolépticos (ver C. Burkhardt *et al.*, *Annals of Neurology*, Vol 33 (1993) 512-517; I. Maurer *et al.*, *Molecular and Cellular Biochemistry* 174 (1997) 225-229; S. Balijepalli *et al.*, *Neurochemistry International* 38 (2001) 425-435). Es por lo tanto deseable tener ligandos del receptor D₃ de dopamina selectivos que tienen más aún solo un ligero efecto o ningún efecto inhibidor en la respiración mitocondrial.

40 Los compuestos aunque en adición muestran poca unión de proteína al plasma. La ventaja de la poca unión de la proteína al plasma es que los compuestos muestran mejor tolerancia debido al nivel de plasma es más uniforme y se evita la liberación no controlada del ingrediente activo de la unión de proteína al plasma, por ejemplo como el resultado de la actividad física incrementada o debido a interacciones con otros medicamentos.

45 La presente invención se basa por lo tanto en el objeto de proporcionar compuestos que actúan como ligandos del receptor D₃ de dopamina selectivos. Estos compuestos deben adicionalmente llevar a inhibición de respiración mitocondrial solamente en altas dosificaciones o en lo absoluto. Los compuestos deben en adición mostrar poca unión de proteína al plasma.

Este objeto se pretende alcanzar mediante compuestos de pirimidin-2-ona de la fórmula general I



en la que

A es $(CH_2)_n$, donde n es 4, 5 o 6, o trans- $CH_2-CH=CHCH_2-$, trans- $CH_2-C(CH_2)=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_2)-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_2)-$,

B es un radical de la fórmula:



en la que X es CH o N, y Y es CH_2 o CH_2CH_2 , o X-Y juntos pueden ser también $C=CH$, $C=CH-CH_2$ o $CH-CH=CH$, --

R^1 es OR^{3a} , NR^4R^5 , cicloalquilo C_3-C_6 , el cual puede estar sustituido con OH, C1-C4-alcoxi, halógeno o fenilo,

Heterociclilo de 5- o 6-miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que se puede sustituir por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , CN, OH, fluoroalquilo C_1-C_2 o halógeno,

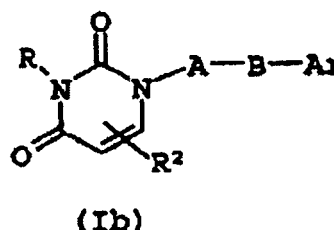
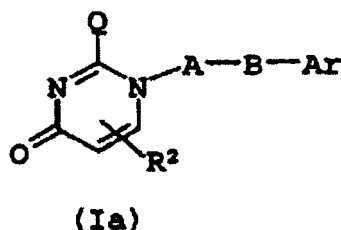
fenilo que se puede sustituir por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , OH, CN, fluoroalquilo C_1-C_2 o halógeno,

R^2 es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , OH, CN, fluoroalquilo C_1-C_2 o halógeno y ciano,

Ar es un radical aromático que se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo y triazinilo, en donde el radical aromático puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C_1-C_6 que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C_1-C_4 , halógeno o fenilo, o alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , bicicloalquilo C_5-C_{10} , tricicloalquilo C_5-C_{10} , en donde los últimos tres grupos mencionados se pueden sustituir opcionalmente por halógeno o alquilo C_1-C_4 , o halógeno, CN, OR^{3c} , NR^4R^5 , NO_2 , SR^6 , SO_2R^6 , $SO_2NR^4R^5$, $COOR^7$, COR^8 , heterociclilo de 5- o 6-miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo opcionalmente tienen uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , CN, fluoroalquilo C_1-C_2 y halógeno, y en donde 2 sustituyentes unidos a los átomos de C del radical aromático pueden juntos ser alqueno C_3- o C_4 , o pueden junto a los átomos de carbono a los que ellos están unidos ser un carbociclo de 5 o 6-miembros insaturado o fusionado o un heterociclo de 5- o 6-miembros que tienen 1, 2 ó 3 heteroátomos que pueden ser O, N y S, fenilo, con fenilo y heterociclilo apropiados, uno o dos sustituyentes, que se seleccionan independientemente de C1-C4 Alkil, C1-C4-Alkoxy, NR^4R^5 , CN, C1-C2-Fluoroalquilo y halógeno, 2, y con un átomo de carbono adyacente del radical aromático sustituyente unido junto para C3 y C4, siendo alqueno, o unido con los átomos de carbono a los cuales están enlazados, o un heterociclo de 5 o 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno, siendo miembros del anillo

R^3 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente uno del otro H, alquilo C_1-C_6 que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C_1-C_4 o fenilo, o haloalquilo C_1-C_6 o fenilo, en donde R^5 puede también ser un grupo COR^9 en donde R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o fenilo que es opcionalmente sustituido por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , CN, fluoroalquilo C_1-C_2 o halógeno, en donde

R^4 con R^5 pueden también formar junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos a un heterociclo saturado o insaturado de 4, 5- o 6-miembros que pueden opcionalmente tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{10} como miembro en el anillo, en donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , y en donde el heterociclo puede llevar opcionalmente 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C_1-C_4 , y los derivados y tautómeros de las fórmulas Ia o Ib



En donde R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, y Q es halógeno o un grupo OR^{3d}, y A, B, Ar y R² tienen los significados anteriormente mencionados, y las sales de estos compuestos toleradas fisiológicamente.

La presente invención por lo tanto se relaciona con compuestos pirimidina de la fórmula general I y a los derivados y tautómeros de las fórmulas Ia y Ib, y las sales fisiológicamente aceptables de estos.

El presente compuesto se relaciona adicionalmente con una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de las fórmulas I, Ia y/o Ib y/o las sales de adición ácida aceptables farmacéuticamente de estos y, en donde sea apropiado, uno o más portadores fisiológicamente aceptables.

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto pirimidinona de la Fórmula I de los derivados y tautómeros de estos de la Fórmula Ia y Ib y las sales de estos para producir una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos que responden a la modulación por los ligandos del receptor D₃ de dopamina.

Los trastornos que responden a la modulación por los ligandos del receptor D₃ de dopamina incluyen por ejemplo lesiones y trastornos del sistema nervioso central, especialmente esquizofrenia y depresión, trastornos de epilepsia y parkinson, y adicionalmente trastornos adictivos y lesiones de función renal.

Las indicaciones mencionadas anteriormente se tratan al utilizar de acuerdo con la invención por lo menos un compuesto de la Fórmula general I, Ia y/o Ib con los significados especificados en el inicio. Si los compuestos de la Fórmula I tienen uno o más centros de asimetría, también es posible emplear mezclas de enantiómeros, especialmente racematos, mezclas de diastereómeros, mezclas de tautómeros, pero preferidamente enantiómeros diastereómeros y tautómeros sustancialmente puros respectivos.

Es igualmente posible utilizar sales toleradas fisiológicamente de los compuestos de la Fórmula I, Ia y Ib especialmente sales de adición ácida con ácidos tolerados fisiológicamente. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos tolerados fisiológicamente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico, o ácido benzoico. Ácidos adicionales que se pueden utilizar se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volume 10, páginas 224 et seq., Birkhauser Verlag, Basle and Stuttgart, 1966.

El halógeno aquí es flúor, cloro, bromo o yodo.

Alquilo-C_n-C_m (también en radicales tales como alcoxi, alquiltio, alquilamino etc.) significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de n a m átomos de carbono, por ejemplo 1 a 6 átomos de carbono y en particular 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, neopentilo, n-hexilo y similares.

El grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente uno de otro de OH, alcoxi C₁-C₄, halógeno o fenilo. En el caso de un sustituyente halógeno, el grupo alquilo puede incluir en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de halógeno que pueden estar presentes en uno o más átomos C, preferiblemente en la posición α u ω. Grupos de este tipo también se refieren aquí como haloalquilo. Un haloalquilo preferido es fluoroalquilo C₁-C₂ o fluorocloroalquilo- C₁-C₂, en particular CF₃, CHF₂, CF₂Cl, CH₂F, CH₂CF₃.

En el caso de alquilo sustituido con hidroxilo, el grupo alquilo tiene en particular un grupo hidroxilo, tal como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietil-1-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 1-hidroxiprop-2-ilo, 2-hidroxibut-1-ilo, 3-hidroxibut-1-ilo, 4-hidroxibut-1-ilo, 1-hidroxibut-2-ilo, 1-hidroxibut-3-ilo, 2-hidroxibut-3-ilo, 1-hidroxibut-2-metilprop-3-ilo, 2-hidroxibut-2-metilprop-3-ilo o 2-hidroximetilprop-2-ilo, en particular 2-hidroxietilo.

En el caso del alquilo sustituido con alcoxi, el grupo alquilo tiene en particular un sustituyente alcoxi. Estos radicales se refieren a, dependiendo en el número de átomos de carbono, también como C_n-C_m-alcoxi-C_n-C_m-alquilo y son, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-etoxietilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH₂--OC(CH₃)₃, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-

(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo o 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, preferiblemente metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo o 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)-propilo.

Cicloalquilo es en particular cicloalquilo C₃-C₆ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “alquileno” incluye en principio radicales de cadena recta o ramificada preferiblemente tienen de 3 a 10 y particularmente preferiblemente tienen de 3 a 8 átomos de carbono, tal como prop-1,2-ileno, prop-1,3-ileno, but-1,2-ileno, but-1,3-ileno, but-1,4-ileno, 2-metilprop-1,3-ileno, pent-1,2-ileno, pent-1,3-ileno, pent-1,4-ileno, pent-1,5-ileno, pent-2,3-ileno, pent-2,4-ileno, 1-metilbut-1,4-ileno, 2-metilbut-1,4-ileno, hex-1,3-ileno, hex-2,4-ileno, hex-1,4-ileno, hex-1,5-ileno, hex-1,6-ileno y similares. Alquileno C₀ es un enlace sencillo, alquileno C₁ es metileno y -alquileno C₂ es 1,1-etileno o 1,2-etileno.

El heterociclilo de 4, 5- o 6-miembros incluye ambos radicales heterociclilo aromático (hetarilo o heteroarilo) y heterocíclico completamente saturado o parcialmente insaturado. El heterociclilo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno, o 1 átomo de oxígeno y 1 o 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de azufre y 1 o 2 átomos de nitrógeno. El heterociclilo puede ser no sustituido o tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, NR⁴R⁵, fluoroalquilo C₁-C₂ y halógeno. El heterociclilo puede tener adicionalmente un carbociclo de 5- o 6-miembros fusionado, por ejemplo un benceno, anillo ciclopentano o ciclohexeno o un heterociclo fusionado, por ejemplo un anillo pirrolifurano fusionado, tiofeno, tiazol, piridina, pirimidina o piridazina.

Ejemplos de heterociclilo saturado son azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3- y 1,4-dioxanilo, 1,3-oxotiolanilo, oxazolidinilo y similares.

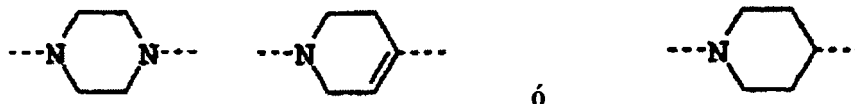
Ejemplos de “radicales heterocíclicos aromáticos de 5- o 6-miembros” que tienen 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N son en particular piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo y triazolilo. Estos pueden tener 1 o 2 de los sustituyentes anteriormente mencionados en los átomos de nitrógeno y en los átomos de carbono. En donde uno de los sustituyentes es hidroxilo, los radicales pueden también existir en una forma tautomérica que tiene un grupo carbonilo. Ejemplos de radicales heterocíclicos de 5- o 6-miembros que tienen un carbociclo fusionado incluyen benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, y grupos parcialmente hidrogenados correspondientes.

Ejemplos de un carbociclo de 5 o 6-miembros fusionados son ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno. Ejemplos de un heterociclo de 5- o 6-miembros fusionado que tienen 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros en el anillo son piridina, 1,2,3,4- y 1,2,5,6-tetrahidropiridina, 1,2- y 1,4-dihidropiridina, pirimidina, pirazina y piridazina.

Con objeto de usar los compuestos de la invención como ligandos de receptor de dopamina D₃, las variables A, B, R¹, R² y Ar preferiblemente tienen, independientemente de otros, los significados indicados adelante:

A es --(CH₂)_n, en la que n es 4, 5 o 6 y en particular 4, o A es trans-CH₂--CH=CH--CH₂--, trans-CH₂--C(CH₃)=CH--CH₂--, --CH₂--CH(CH₃)--CH₂--CH₂-- o --CH₂--CH₂--CH₂--CH(CH₃)--. A es particularmente preferiblemente --(CH₂)₄--;

B es un radical bivalente de las fórmulas generales:



El átomo de nitrógeno en este se liga al grupo A. B es en particular piperazina-1,4-diilo.

R¹ es un grupo OR^{3a}, NR⁴R⁵, SR⁶, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₄ que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁-C₄, halógeno o fenilo, o es heterociclilo aromático de 5- o 6-miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que se pueden sustituir por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, NR⁴R⁵, CN, OH, fluoroalquilo C₁-C₂ o halógeno, o es fenilo que se puede sustituir por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, NR⁴R⁵, OH, CN, fluoroalquilo C₁-C₂ o halógeno.

R¹ es en particular alquilo C₁-C₄, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido, fluoroalquilo C₁-C₂, un grupo OR^{3a}, un grupo SR⁶ o un radical NR⁴R⁵. A este respecto, R^{3a} es en particular hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fenilo o bencilo y

específicamente hidrógeno. R^4 es preferiblemente hidrógeno o alquilo. R^5 es preferiblemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenilo o bencilo o forma junto con el átomo de nitrógeno y el radical R^4 un heterociclo saturado de 4-, 5- o 6- miembros tal como azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino. R^6 es a este respecto preferiblemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , fenilo o bencilo y en particular hidrógeno. Fenilo sustituido significa a este respecto que el radical fenilo puede ser sustituido por uno o dos radicales, por ejemplo por alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , OH, CN, fluoroalquilo C_1-C_2 y/o halógeno.

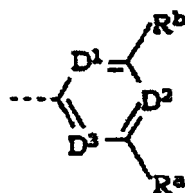
En una modalidad particularmente preferida de la invención, R^1 es alquilo C_1-C_4 , en particular metilo, trifluorometilo o un radical OR^{3a} . R^{3a} en esto tiene los significados anteriormente mencionados y es en particular H, alquilo C_1-C_4 , fenilo o bencilo y específicamente H. A este respecto, el anillo fenilo en fenilo y en bencilo puede ser sustituido por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , OH, CN, fluoroalquilo C_1-C_2 o halógeno.

R^2 se dispone preferiblemente en la posición 5 del anillo pirimidin-2-ona. R^2 es en particular seleccionado de H, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_2 , halógeno y ciano, específicamente de H, metilo, CN, flúor y trifluorometilo. En una modalidad particularmente preferida, R^2 es alquilo C_1-C_4 , en particular metilo. En otra modalidad particularmente preferida, R^2 es hidrógeno.

Una modalidad muy particularmente preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I en la que R^1 es OR^{3a} , y en particular OH, y R^2 se selecciona en particular de H, flúor, cloro, CN y alquilo C_1-C_4 y específicamente hidrógeno o metilo.

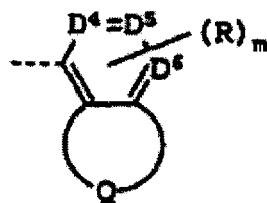
Una modalidad adicional muy particularmente preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I en la que R^1 es metilo, y R^2 se selecciona en particular de H, flúor, cloro, CN y alquilo C_1-C_4 y específicamente es hidrógeno.

Ar es preferiblemente un radical de la fórmula general:



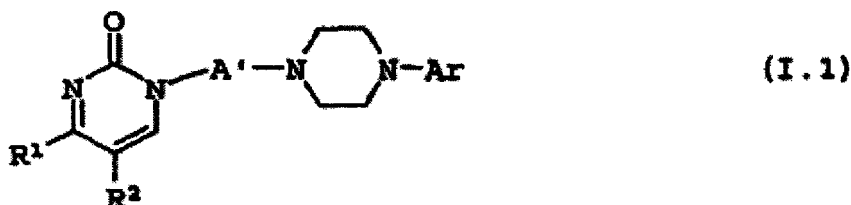
en la que por lo menos una de las variables D^{1a} D^3 es N y las otras variables D^{1a} D^3 son CH, y R^a y R^b tienen los mismos significados indicados anteriormente como sustituyentes en Ar, o son hidrógeno. Entre estos, los compuestos preferidos son aquellos en los que D^1 y D^2 son cada uno nitrógeno, y D^3 es CH. R^a y R^b son preferiblemente independientemente de uno de los siguientes grupos: hidrógeno, OR^{3b} , NR^4R^5 , CN, alquilo C_1-C_6 que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C_1-C_4 , halógeno o fenilo, o alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 , bicicloalquilo C_5-C_{10} , tricicloalquilo C_5-C_{10} , en donde los últimos tres grupos mencionados se pueden sustituir opcionalmente por halógeno o alquilo C_1-C_4 , o halógeno, CN, OR^{3c} , heterociclilo de 5- o 6- miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo opcionalmente tienen uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , NR^4R^5 , CN, fluoroalquilo C_1-C_2 y halógeno. Preferiblemente por lo menos uno de los radicales R^a , R^b y en particular ambos radicales R^a , R^b es/son diferentes de hidrógeno. R^b es en particular alquilo C_1-C_6 , particularmente preferiblemente alquilo C_3-C_6 ramificado y específicamente terc-butilo. R^a es preferiblemente seleccionado de alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 y fluoroalquilo C_1-C_2 y muy particularmente preferiblemente de CF_3 , ciclopentilo y n-propilo. Esto es particularmente preferido para R^a y R^b juntos tienen juntos tienen los mismos significados indicados como preferidos.

Cuando Ar tiene un anillo fusionado, Ar es preferiblemente un radical de la fórmula:



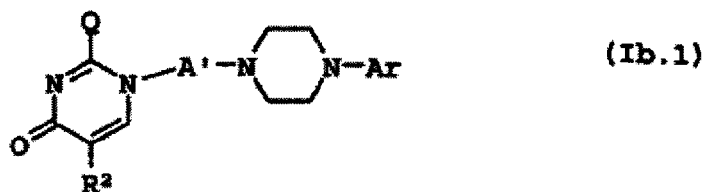
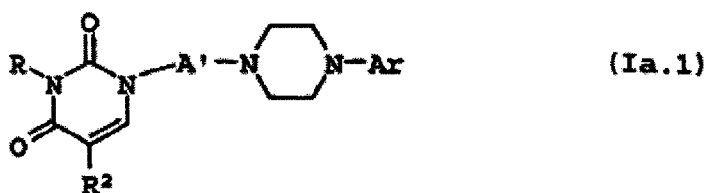
en la que D^4 , D^5 y D^6 son independientemente uno del otro CH o N, Q es alqueno C_3-C_4 , -alqueno C_3-C_4 o un grupo $CH=CH-N=CH$ o $N=CH-CH=CH$, m es 0, 1 o 2, y R es un sustituyente diferente de hidrógeno, tal como alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CN, OH, halógeno o NR^4R^5 .

Entre los compuestos pirimidin-2-ona compuestos de la invención, preferencia se da a los compuestos pirimidinona de la fórmula general I.1



en la que Ar, R¹ y R² tienen los significados anteriormente mencionados y en particular los mismos significados indicados como preferidos, y A' es un grupo --(CH₂)_n en la que n es 3, 4, 5 o 6 y en particular 4, o A' es uno de los grupos siguientes: trans-CH₂--CH=CH--CH₂--, trans-CH₂--C(CH₃)=CH--CH₂--, --CH₂--CH(CH₃)--CH₂--CH₂-- o --CH₂--CH₂--CH₂--CH(CH₃)--.

La preferencia es en forma similar dada a los derivados y tautómeros de las fórmulas Ia.1 o Ib.1



en donde R, A', O, Ar y R² tienen los significados anteriormente mencionados y en particular los mismos significados indicados como preferidos.

De otra forma, los grupos R³, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ preferiblemente tienen los significados indicados adelante:

R³ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido por fenilo o COR¹¹. R¹¹ en esto tiene los mismos significados indicados para R⁸ y es en particular alquilo C₁-C₄. R³ en los grupos NR³ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido por fenilo o COR¹¹. NR³ es particularmente preferiblemente NH, NCH₃, NCOCH₃ o NCH₂-fenilo. R³ En los grupos C(O)NR³ y NR³C(O) es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido por fenilo o COR¹¹. C(O)NR³ es particularmente preferiblemente CONH, CONCH₃ o CONCH₂-fenilo. NR³C(O) es particularmente preferiblemente NHCO, NCH₃CO o N(CH₂-fenil)CO.

R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son independientemente uno del otro preferiblemente H, alquilo C₁-C₄, CF₃, CHF₂ o fenilo. OR^{3b}, OR^{3c} y OR^{3d} son particularmente preferiblemente metoxi, trifluorometoxi o fenoxi.

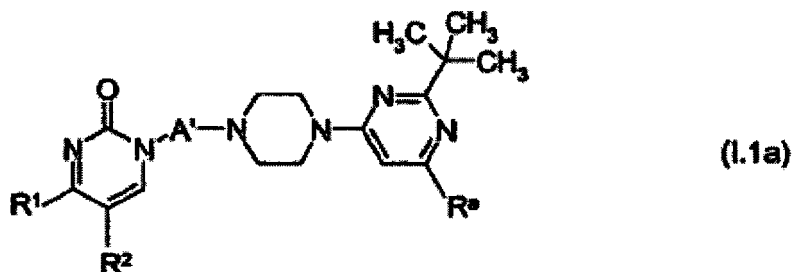
R⁴ es preferiblemente hidrógeno o alquilo. R⁵ es preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo o un grupo COR¹¹. R⁴ es preferiblemente H o alquilo C₁-C₄, y R⁵ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄ o COR¹¹ en el sustituyente CONR⁴R⁵. CONR⁴R⁵ es particularmente preferiblemente CONH₂, CONHCH₃, CON(CH₃)₂ o C(O)NHC(O)CH₃. R⁴ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido por fenilo, y R⁵ es H, alquilo C₁-C₄ o COR¹¹ en el sustituyente NR⁴R⁵. NR⁴R⁵ es particularmente preferiblemente NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NH-bencilo o NHCOCH₃. R⁴ es preferiblemente H o alquilo C₁-C₄, y R⁵ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄ o COR¹¹ en el sustituyente SO₂NR⁴R⁵. SO₂NR⁴R⁵ es particularmente preferiblemente sulfamilo. R⁴ y R⁵ en los grupos anteriormente mencionados pueden también formar junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo con nitrógeno preferiblemente saturado, de 4-, 5- o 6-miembros saturado o insaturado que puede tener un heteroátomo adicional tal como N, S o O, y que se puede sustituir por 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo. Ejemplos de tales heterociclos son piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, 4-metilpiperazinilo y 4-metilpiperidinilo.

R⁶ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄, fenilo o bencilo. R⁶ en el sustituyente SR⁶ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄, fenilo o bencilo. R⁶ en el sustituyente SOR⁶ es preferiblemente fenilo o alquilo C₁-C₄. R⁵ en el sustituyente SO₂R⁶ es preferiblemente H o alquilo C₁-C₄. SO₂R⁶ es particularmente preferiblemente metilsulfonilo.

R⁷ en el sustituyente COOR⁷ es H o alquilo C₁-C₄. COOR⁷ es particularmente preferiblemente alcóxicarbonilo C₁-C₄ tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, i-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo o t-butoxycar-

bonilo. R⁸ en el sustituyentes COR⁸ y OC(O)R⁸ es preferiblemente H, alquilo C₁-C₄ o fenilo. COR⁸ es particularmente preferiblemente formilo, acetilo o benzoilo.

Entre los compuestos de la fórmula general I.1, particularmente los compuestos preferidos son aquellos que de la fórmula general I.1a,



Donde A', R¹, R² y R^a tienen los significados previamente especificados, siendo preferidos los significados para tales enlaces los de los Ejemplos mostrados en la siguiente Tabla con las estructuras 1.1.a.1 hasta I.1^a.871., donde las variables A', R¹, R² y R^a se agrupan en una columna de la Tabla 1.

TABLA 1

	R ¹	R ²	A'	R ^a
1.	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
2.	OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
3.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
4.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
5.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
6.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
7.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
8.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
9.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
10.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
11.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
12.	OH	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
13.	OH	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
14.	CH ₃	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
15.	C(CH ₃) ₃	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
16.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
17.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
18.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
19.	OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
20.	OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
21.	N(CH ₃) ₂	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
22.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
23.	OH	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
24.	OH	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
25.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	R ¹	R ²	A'	R ^a
26.	C(CH ₃) ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
27.	C ₆ H ₅	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
28.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans-CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
29.	CF ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
30.	OH	F	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
31.	OH	CN	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
32.	N(CH ₃) ₂	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
33.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CF ₃
34.	OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
35.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
36.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
37.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
38.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
39.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
40.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
41.	OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
42.	OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
43.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
44.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃
45.	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
46.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
47.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
48.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
49.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
50.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
51.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
52.	OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
53.	OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
54.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
55.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CF ₃
56.	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
57.	OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
58.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
59.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
60.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
61.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
62.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
63.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂

	R ¹	R ²	A'	R ^a
5	64. OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
	65. N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
	66. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CHF ₂
10	67. OH	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	68. OH	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	69. CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	70. C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
15	71. C ₆ H ₅	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	72. C ₆ H ₅	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	73. CF ₃	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
20	74. OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	75. OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	76. N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
25	77. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	78. OH	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	79. OH	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
30	80. CH ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	81. C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	82. C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
35	83. C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	84. CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	85. OH	F	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
40	86. OH	CN	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	87. N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
	88. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CHF ₂
45	89. OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	90. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	91. CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
50	92. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	93. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	94. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
55	95. CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	96. OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	97. OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
60	98. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	99. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CHF ₂
	100. OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
65	101. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂

	R ¹	R ²	A'	R ^a
5	102. CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
	103. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
	104. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
	105. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
10	106. CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
	107. OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
	108. OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
15	109. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
	110. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CHF ₂
	111. OH	H	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
20	112. OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
	113. CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
	114. C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
25	115. C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
	116. C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
	117. CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
30	118. OH	F	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
	119. OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
	120. N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
35	121. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅
	122. OH	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	123. OH	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
40	124. CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	125. C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	126. C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
45	127. C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	128. CF ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	129. OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
50	130. OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	131. N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	132. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
55	133. OH	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	134. OH	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	135. CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
60	136. C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	137. C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	138. C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
65	139. CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅

ES 2 299 826 T3

	R ¹	R ²	A'	R ^a
5	140. OH	F	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	141. OH	CN	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	142. N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
	143. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅
10	144. OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	145. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	146. CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
15	147. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	148. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	149. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
20	150. CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	151. OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	152. OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
25	153. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	154. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅
	155. OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
30	156. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
	157. CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
	158. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
35	159. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
	160. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
	161. CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
40	162. OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
	163. OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
	164. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
45	165. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C ₆ H ₅
	166. OH	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
	167. OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
50	168. CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
	169. C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
	170. C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
55	171. C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
	172. CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
	173. OH	F	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
60	174. OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
	175. N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
	176. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
65	177. OH	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃

ES 2 299 826 T3

	R ¹	R ²	A'	R ^a
5	178. OH	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	179. CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	180. C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	181. C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
10	182. C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	183. CF ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	184. OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
15	185. OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	186. N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	187. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
20	188. OH	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	189. OH	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	190. CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
25	191. C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	192. C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	193. C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
30	194. CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	195. OH	F	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	196. OH	CN	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
35	197. N(CH ₃) ₂	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	198. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	199. OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
40	200. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	201. CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	202. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
45	203. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	204. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	205. CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
50	206. OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	207. OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	208. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
55	209. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
	210. OH	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
	211. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
60	212. CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
	213. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
	214. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
65	215. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃

ES 2 299 826 T3

	R ¹	R ²	A'	R ^a
216.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
217.	OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
218.	OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
219.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
220.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(CH ₃) ₃
221.	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
222.	OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
223.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
224.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
225.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
226.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
227.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
228.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
229.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
230.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
231.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
232.	OH	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
233.	OH	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
234.	CH ₃	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
235.	C(CH ₃) ₃	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
236.	C ₆ H ₅	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
237.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
238.	CF ₃	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
239.	OH	F	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
240.	OH	CN	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
241.	N(CH ₃) ₂	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
242.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
243.	OH	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
244.	OH	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
245.	CH ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
246.	C(CH ₃) ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
247.	C ₆ H ₅	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
248.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
249.	CF ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
250.	OH	F	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
251.	OH	CN	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
252.	N(CH ₃) ₂	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
253.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉

ES 2 299 826 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	R ¹	R ²	A'	R ^a
254.	OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
255.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
256.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
257.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
258.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
259.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
260.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
261.	OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
262.	OH	CN	-CH ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
263.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
264.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
265.	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
266.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
267.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
268.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
269.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
270.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
271.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
272.	OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
273.	OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
274.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
275.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₅ H ₉
276.	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
277.	OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
278.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
279.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
280.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
281.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
282.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
283.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
284.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
285.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
286.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
287.	OH	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂	CH ₃
288.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
289.	CH ₃	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
290.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
291.	C ₆ H ₅	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃

ES 2 299 826 T3

	R ¹	R ²	A'	R ^a
292.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
293.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
294.	OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
295.	OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
296.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
297.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
298.	OH	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
299.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
300.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
301.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
302.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
303.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
304.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
305.	OH	F	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
306.	OH	CN	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
307.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
308.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₃
309.	OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
310.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
311.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
312.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
313.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
314.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
315.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
316.	OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
317.	OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
318.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
319.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃
320.	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
321.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
322.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
323.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
324.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
325.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
326.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
327.	OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
328.	OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
329.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃

	R ¹	R ²	A'	R ^a
330.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₃
331.	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
332.	OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
333.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
334.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
335.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
336.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
337.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
338.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
339.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
340.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
341.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH(CH ₃) ₂
342.	OH	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
343.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
344.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
345.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
346.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
347.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
348.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
349.	OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
350.	OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
351.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
352.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
353.	OH	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
354.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
355.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
356.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
357.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
358.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
359.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
360.	OH	F	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
361.	OH	CN	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
362.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
363.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
364.	OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
365.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
366.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
367.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂

ES 2 299 826 T3

	R ¹	R ²	A'	R ^a
368.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
369.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
370.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
371.	OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
372.	OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
373.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
374.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH(CH ₃) ₂
375.	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
376.	OH	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₃ -	CH(CH ₃) ₂
377.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
378.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
379.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
380.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
381.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
382.	OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
383.	OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
384.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
385.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH(CH ₃) ₂
386.	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
387.	OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
388.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
389.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
390.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
391.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
392.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
393.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
394.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
395.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
396.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₃
397.	OH	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
398.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
399.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
400.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
401.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
402.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
403.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
404.	OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
405.	OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃

	R ¹	R ²	A'	R ^a
5	406. N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	407. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	408. OH	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	409. OH	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
10	410. CH ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	411. C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	412. C ₆ H ₅	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
15	413. C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	414. CF ₃	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	415. OH	F	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
20	416. OH	CN	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	417. N(CH ₃) ₂	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	418. N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
25	419. OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	420. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	421. CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
30	422. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	423. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	424. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
35	425. CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	426. OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	427. OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
40	428. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	429. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₃
	430. OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
45	431. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
	432. CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
	433. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
50	434. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
	435. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
	436. CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
55	437. OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
	438. OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
	439. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
60	440. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₃
	441. OH	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂
	442. OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂
65	443. CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂

	R ¹	R ²	A'	R ^a
444.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
445.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
446.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
447.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
448.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
449.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
450.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
451.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
452.	OH	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
453.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
454.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
455.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
456.	C ₈ H ₅	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
457.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
458.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
459.	OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
460.	OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
461.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
462.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
463.	OH	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
464.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
465.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
466.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
467.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
468.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
469.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
470.	OH	F	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
471.	OH	CN	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
472.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
473.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
474.	OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
475.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
476.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
477.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
478.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
479.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
480.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
481.	OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃

	R ¹	R ²	A'	R ^a
5	482. OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	483. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	484. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	485. OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
10	486. OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	487. CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	488. C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
15	489. C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	490. C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	491. CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
20	492. OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	493. OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	494. N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
25	495. N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	CH ₂ CH ₂ CH ₃
	496. 1-Metilpirrol -2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	497. 3-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
30	498. 3-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	499. 4-Fluorofenil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	500. 4-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
35	501. 3-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	502. 2-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	503. 2-Pirrolil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
40	504. 2-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	505. Piridazin-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	506. 4-Metiltiazol-5-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
45	507. 2-Metiloxazol-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	508. Ciclopropil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	509. Ciclobutil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
50	510. Ciclopentil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	511. Ciclohexil	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	512. H ₃ C-O-CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
55	513. Oxan-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	514. 1-Metilpiperidin-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CF ₃
	515. 1-Metilpirrol-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
60	516. 3-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
	517. 3-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
	518. 4-Fluorfenil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
65	519. 4-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃

	R ¹	R ²	A'	R ^a
520.	3-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
521.	2-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
522.	2-Pirrolil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
523.	2-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
524.	Piridazin-2-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
525.	4-Metiltiazol-5-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
526.	2-Metiloxazol-4-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
527.	Ciclopropil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
528.	Ciclobutil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
529.	Ciclopentil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
530.	Ciclohexil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
531.	H ₃ C-O-CH ₂	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
532.	Oxan-4-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
533.	1-Metilpiperidin-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CF ₃
534.	1-Metilpirrol-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
535.	3-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
536.	3-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
537.	4-Fluorfenil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
538.	4-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
539.	3-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
540.	2-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
541.	2-Pirrolil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
542.	2-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
543.	Piridazin-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
544.	4-Metiltiazol-5-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
545.	2-Metiloxazol-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
546.	Ciclopropil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
547.	Ciclobutil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
548.	Ciclopentil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
549.	Ciclohexil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
550.	H ₃ C-O-CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
551.	Oxan-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
552.	1-Metilpiperidin-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
553.	1-Metilpirrol-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
554.	3-Piddil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
555.	3-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
556.	4-Fluorofenil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
557.	4-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃

	R ¹	R ²	A'	R ^a
558.	3-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
559.	2-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
560.	2-Pirrolil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
561.	2-Thienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
562.	Piridazin-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
563.	4-Metiltiazol-5-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
564.	2-Metiloxazol-4-il	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
565.	Ciclopropil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
566.	Ciclobutil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
567.	Ciclopentil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
568.	Ciclohexil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
569.	H ₃ C-O-CH ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
570.	Oxan-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
571.	1-Metilpiperidin-4-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ CH ₃
572.	1-Metilpirrol-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
573.	3-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
574.	3-Thienil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
575.	4-Fluorofenil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
576.	4-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
577.	3-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
578.	2-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
579.	2-Pirrolil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
580.	2-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
581.	Piridazin-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
582.	4-Metiltiazol-5-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
583.	2-Metiloxazol-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
584.	Ciclopropil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
585.	Ciclobutil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
586.	Ciclopentil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
587.	Ciclohexil	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
588.	H ₃ C-O-CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
589.	Oxan-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
590.	1-Metilpiperidin-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃
591.	1-Metilpirrol-2-il	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
592.	3-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
593.	3-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
594.	4-Fluorofenil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
595.	4-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃

	R ¹	R ²	A'	R ^a
596.	3-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
597.	2-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
598.	2-Pirrolil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
599.	2-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
600.	Piridazin-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
601.	4-Metiltiazol-5-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
602.	2-Metiloxazol-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
603.	Ciclopropil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
604.	Ciclobutil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
605.	Ciclopentil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
606.	Ciclohexil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
607.	H ₃ C-O-CH ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
608.	Oxan-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
609.	1-Metilpiperidin-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	CH ₃
610.	1-Metilpirrol-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
611.	3-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
612.	3-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
613.	4-Fluorofenil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
614.	4-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
615.	3-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
616.	2-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
617.	2-Pirrolil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
618.	2-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
619.	Piridazin-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
620.	4-Metiltiazol-5-il	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
621.	2-Metiloxazol-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
622.	Ciclopropil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
623.	Ciclobutil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
624.	Ciclopentil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
625.	Ciclohexil	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
626.	H ₃ C-O-CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
627.	Oxan-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
628.	1-Metilpiperidin-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	C(CH ₃) ₃
629.	1-Metilpirrol-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
630.	3-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
631.	3-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
632.	4-Fluorofenil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
633.	4-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃

	R ¹	R ²	A'	R ^a
634.	3-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
635.	2-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
636.	2-Pirrolil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
637.	2-Thienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
638.	Piridazin-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
639.	4-Metiltiazol-5-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
640.	2-Metiloxazol-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
641.	Ciclopropil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
642.	Ciclobutil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
643.	Ciclopentil	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
644.	Ciclohexil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
645.	H ₃ C-O-CH ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
646.	Oxan-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
647.	1-Metilpiperidin-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	C(CH ₃) ₃
648.	1-Metilpirrol-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
649.	3-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
650.	3-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
651.	4-Fluorofenil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
652.	4-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
653.	3-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
654.	2-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
655.	2-Pirrolil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
656.	2-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
657.	Piridazin-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
658.	4-Metiltiazol-5-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
659.	2-Metiloxazol-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
660.	Ciclopropil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
661.	Ciclobutil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
662.	Ciclopentil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
663.	Ciclohexil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
664.	H ₃ C-O-CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
665.	Oxan-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
666.	1-Metilpiperidin-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₅ H ₉
667.	1-Metilpirrol-2-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
668.	3-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
669.	3-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
670.	4-Fluorofenil	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂	ciclo-C ₅ H ₉
671.	4-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉

	R ¹	R ²	A'	R ^a
672.	3-Furil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
673.	2-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
674.	2-Pirrolil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
675.	2-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
676.	Piridazin-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
677.	4-Metiltiazol-5-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
678.	2-Metiloxazol-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
679.	Ciclopropil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
680.	Ciclobutil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
681.	Ciclopentil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
682.	Ciclohexil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
683.	H ₃ C-O-CH ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
684.	Oxan-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
685.	1-Metilpiperidin-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₅ H ₉
686.	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
687.	OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
688.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
689.	C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
690.	C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
691.	C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
692.	CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
693.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
694.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
695.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
696.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
697.	OH	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
698.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
699.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
700.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
701.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
702.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
703.	CF ₃	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
704.	OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
705.	OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
706.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
707.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
708.	OH	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
709.	OH	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅

	R ¹	R ²	A'	R ^a
710.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
711.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
712.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
713.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
714.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
715.	OH	F	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
716.	OH	CN	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
717.	N(CH ₃) ₂	H	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
718.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans-CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
719.	OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
720.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
721.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
722.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
723.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
724.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
725.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
726.	OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
727.	OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
728.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
729.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
730.	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
731.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
732.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
733.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
734.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
735.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
736.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
737.	OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
738.	OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
739.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
740.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₃ H ₅
741.	1-Metilpirrol-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
742.	3-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
743.	3-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
744.	4-Fluorofenil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
745.	4-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
746.	3-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
747.	2-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅

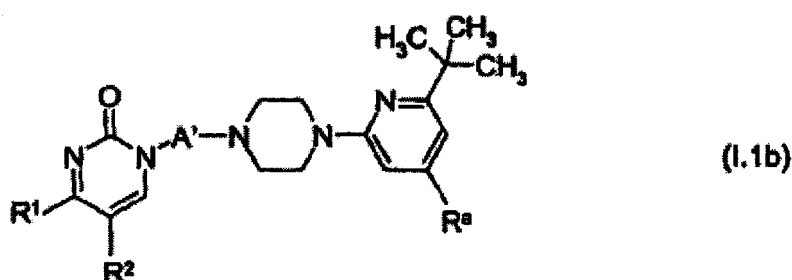
	R ¹	R ²	A'	R ^a
5	748. 2-Pirrolil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	749. 2-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	750. Piridazin-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	751. 4-Metiltiazol-5-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
10	752. 2-Metitoxazol-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	753. Ciclopropil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	754. Ciclobutil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
15	755. Ciclopentil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	756. Ciclohexil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	757. H ₃ C-O-CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
20	758. Oxan-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	759. 1-Metilpiperidin-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₃ H ₅
	760. 1-Metilpirrol-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
25	761. 3-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	762. 3-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	763. 4-Fluorofenil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
30	764. 4-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	765. 3-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	766. 2-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
35	767. 2-Pirrolil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	768. 2-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	769. Piridazin-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
40	770. 4-Metiltiazol-5-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	771. 2-Metiloxazol-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	772. Ciclopropil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
45	773. Ciclobutil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	774. Ciclopentil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	775. Ciclohexil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
50	776. H ₃ C-O-CH ₂	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	777. Oxan-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
	778. 1-Metilpiperidin-4-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₃ H ₅
55	779. OH	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
	780. OH	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
	781. CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
60	782. C(CH ₃) ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
	783. C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
	784. C ₆ H ₅	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
65	785. CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇

	R1	R2	A'	Ra
786.	OH	F	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
787.	OH	CN	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
788.	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
789.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
790.	OH	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
791.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
792.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
793.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
794.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
795.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
796.	CF ₃	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
797.	OH	F	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
798.	OH	CN	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
799.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ CH=CH-CH ₂	ciclo-C ₄ H ₇
800.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
801.	OH	H	trans -CH ₂ C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
802.	OH	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
803.	CH ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
804.	C(CH ₃) ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
805.	C ₆ H ₅	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
806.	C ₆ H ₅	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
807.	CF ₃	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
808.	OH	F	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
809.	OH	CN	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
810.	N(CH ₃) ₂	H	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
811.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	trans -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
812.	OH	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
813.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
814.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
815.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
816.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
817.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
818.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
819.	OH	F	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
820.	OH	CN	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
821.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
822.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
823.	OH	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇

	R ¹	R ²	A'	R ^a
824.	OH	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
825.	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
826.	C(CH ₃) ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
827.	C ₆ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
828.	C ₆ H ₅	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
829.	CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
830.	OH	F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
831.	OH	CN	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
832.	N(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
833.	N(CH ₃) ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	ciclo-C ₄ H ₇
834.	1-Metilpirrol-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
835.	3-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
836.	3-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
837.	4-Fluorofenil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
838.	4-Piridil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
839.	3-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
840.	2-Furil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
841.	2-Pirrolil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
842.	2-Tienil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
843.	Piridazin-2-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
844.	4-Metiltiazol-5-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
845.	2-Metiloxazol-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
846.	Ciclopropil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
847.	Ciclobutil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
848.	Ciclopentil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
849.	Ciclohexil	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
850.	H ₃ C-O-CH ₂	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
851.	Oxan-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
852.	1-Metilpiperidin-4-il	H	-(CH ₂) ₄ -	ciclo-C ₄ H ₇
853.	1-Metilpirrol-2-il	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
854.	3-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
855.	3-Tienil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
856.	4-Fluorofenil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
857.	4-Piridil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
858.	3-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
859.	2-Furil	H	trans -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
860.	2-Pirrolil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
861.	2-Tienil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇

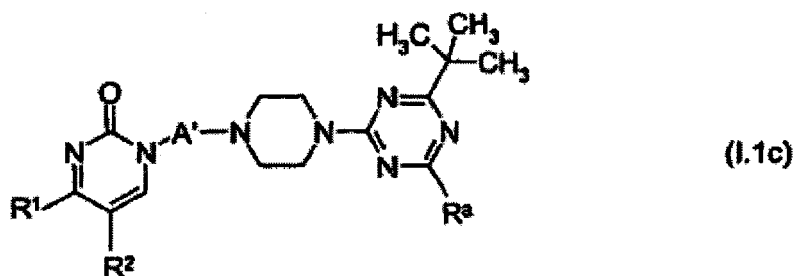
	R ¹	R ²	A'	R ^a
862.	Piridazin-2-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
863.	4-Metiltiazol-5-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
864.	2-Metiloxazol-4-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
865.	Ciclopropil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
866.	Ciclobutil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
867.	Ciclopentil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
868.	Ciclohexil	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
869.	H ₃ C-O-CH ₂	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
870.	Oxan-4-il	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇
871.	1-Metilpiperidin-	H	trans-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	ciclo-C ₄ H ₇

Ejemplos de compuestos adicionales de la fórmula general I.1 son los compuestos de la fórmula general I.1b,



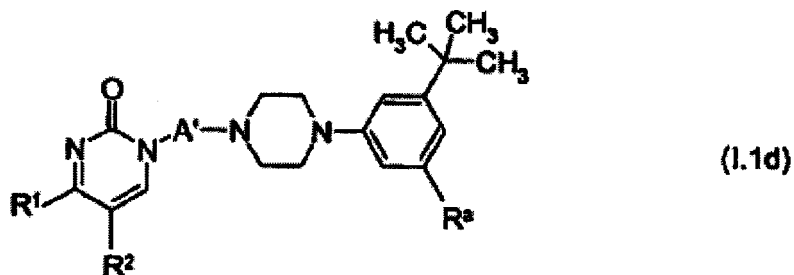
en la que A', R^a, R¹ y R² tienen los mismos significados indicados anteriormente, en particular los mismos significados indicados como preferidos. Ejemplos de tales compuestos son los compuestos I.1b.1 a I.1b.871 en donde las variables A', R^a, R¹ y R² en cada caso en común tienen los mismos significados indicados en una de las líneas 1 a 647 de la Tabla 1.

Ejemplos de compuestos adicionales de la fórmula general I.1 son los compuestos de la fórmula general I.1c,



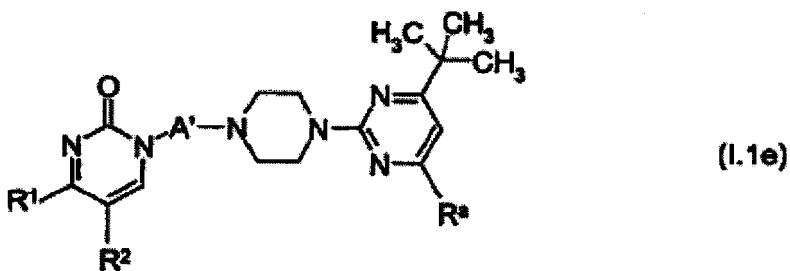
en la que A', R^a, R¹ y R² tienen los mismos significados indicados anteriormente, en particular los mismos significados indicados como preferidos. Ejemplos de tales compuestos son los compuestos I.1c.1 a I.1c.871 en donde las variables A', R^a, R¹ y R² en cada caso en común tienen los mismos significados indicados en una de las líneas 1 a 871 de la Tabla 1.

Ejemplos de compuestos adicionales de la fórmula general I.1 son los compuestos de la fórmula general I.1d,



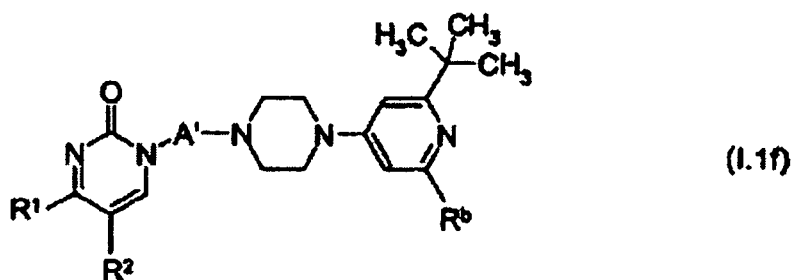
en la que A', R^a, R¹ y R² tienen los mismos significados indicados anteriormente, en particular los mismos significados indicados como preferidos. Ejemplos de tales compuestos son los compuestos I.1d.1 a I.1d.871 en donde las variables A', R^a, R¹ y R² en cada caso en común tienen los mismos significados indicados en una de las líneas 1 a 871 de la Tabla 1.

Ejemplos de compuestos adicionales de la fórmula general I.1 son los compuestos de la fórmula general I.1e,



en la que A', R^a, R¹ y R² tienen los mismos significados indicados anteriormente, en particular los mismos significados indicados como preferidos. Ejemplos de tales compuestos son los compuestos I.1e.1 a I.1e.871 en donde las variables A', R^a, R¹ y R² en cada caso en común tienen los mismos significados indicados en una de las líneas 1 a 871 de la Tabla 1.

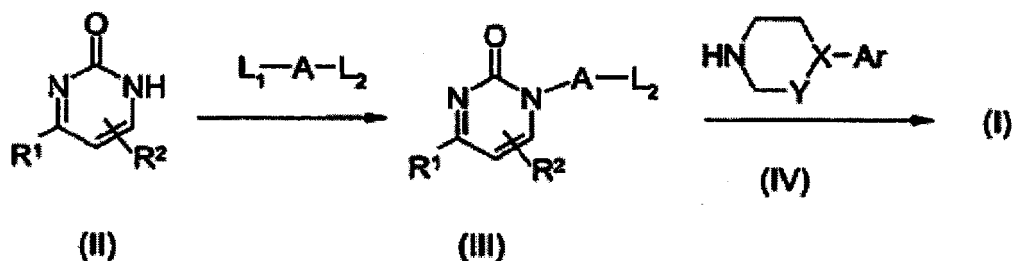
Ejemplos de compuestos adicionales de la fórmula general I.1 son los compuestos de la fórmula general I.1f,



en la que A', R^a, R¹ y R² tienen los mismos significados indicados anteriormente, en particular los mismos significados indicados como preferidos. Ejemplos de tales compuestos son los compuestos I.1f.1 a I.1f.871 en donde las variables A', R^a, R¹ y R² en cada caso en común tienen los mismos significados indicados en una de las líneas 1 a 871 de la Tabla 1.

La preparación de los compuestos de la invención tiene lugar en analogía con los métodos conocidos de la literatura. Un importante enfoque para los compuestos de la invención se representa en el Esquema 1.

Esquema 1



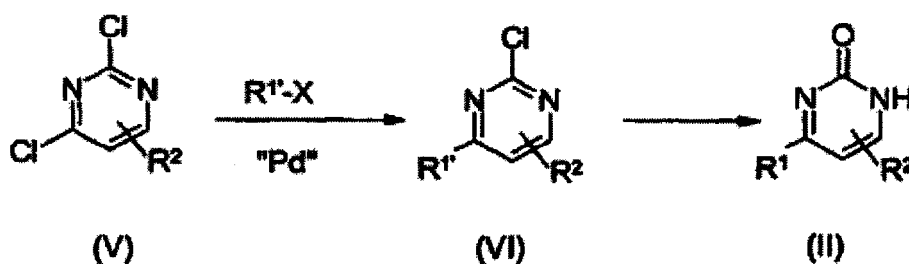
En el Esquema 1, R^1 , R^2 , A, X, Y y Ar tienen los significados anteriormente mencionados. L_1 y L_2 son grupos salientes que se pueden desplazar nucleofílicamente. Ejemplos de grupos salientes adecuados que se pueden desplazar nucleofílicamente son halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo, alquil- y arilsulfonato tal como mesilato, tosilato. L_1 y L_2 son preferiblemente diferentes uno de otro y difieren en reactividad. Por ejemplo, L_1 es bromo o yodo y L_2 es cloro. Las condiciones de reacción necesarias para la reacción corresponden a las condiciones de reacción útiles para sustituciones nucleofílicas.

Compuestos de la fórmula general IV son conocidos de la literatura, por ejemplo descritos en WO 96/02519, WO 97/25324, WO 99/02503 o la literatura citada en estas publicaciones, o se puede preparar por el proceso descrito aquí.

Los compuestos pirimidinona de las fórmulas II son conocidos y en algunos casos comercialmente disponibles o se puede preparar por procesos conocidos para síntesis de pirimidinona como se describe, por ejemplo, en Austr. J. Chem. 1968, 221, pp. 243-255; J. Med. Chem. 1978, 21, pp. 623-628; Tetrahedron Lett. 1986, 27, pp. 2611-2612; Chemiker Ztg. 1977, 6, p. 305. Los compuestos II también se pueden preparar por los métodos indicados en el Esquema 4.

Esto es adicionalmente posible para compuestos de la fórmula II, en donde R^1 es alqueno opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo unido a C opcionalmente sustituido, a ser preparado por acoplamiento Suzuki por vía de la ruta mostrada en el Esquema 2.

Esquema 2

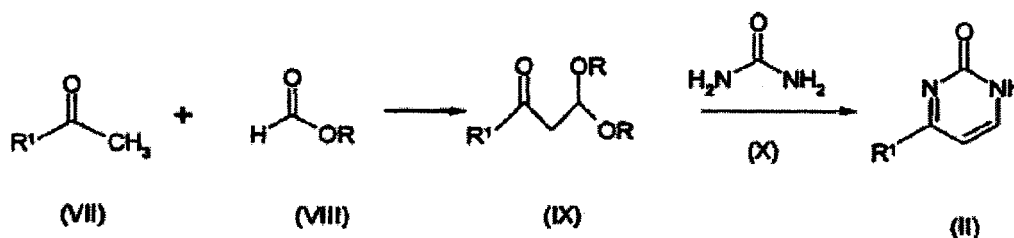


En el Esquema 2, R^1 es alqueno opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo unido a C opcionalmente sustituido. X es un grupo $B(OH)_2$, $B(OR)_2$ o el radical $(BO)_3/3$ derivado de al anhídrido borónico correspondiente. "Pd" es un complejo de paladio(0) que preferiblemente tiene 4 ligandos trialquilfosfina o triarilfosfina. R^2 tiene los significados indicados anteriormente y es en particular hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

El acoplamiento de V con el compuesto $R^1'-X$ tiene lugar bajo la condición de un acoplamiento Suzuki (para la revisión, ver A. Suzuki *et al.* in Chem. Rev. 1995, 95, pp. 2457-2483). Las condiciones de reacción necesarias para el acoplamiento Suzuki de 2,4-dicloropirimidinas V con $R^1'-X$ son conocidas en la literatura, por ejemplo de J. Org. Chem. 66(21) (2001), pp. 7124-7128. La 2-cloropirimidina VI obtenida en este caso se puede convertir en la correspondiente 2-pirimidinona II en una forma conocida *per se*, por ejemplo bajo las condiciones indicadas en Acta Chem. Scand. B, 1984, 38, pp. 505-508.

Una posibilidad adicional para preparar los compuestos de la fórmula II en la que R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_6 , en particular etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y R^2 es H, es por ejemplo mediante el proceso mostrado en el Esquema 3.

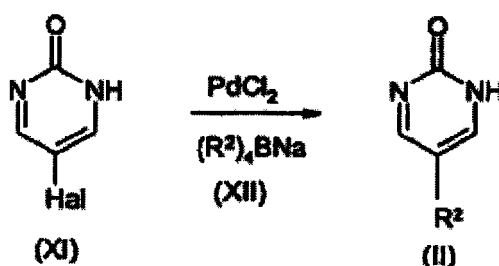
Esquema 3



En el Esquema 3, R es, por ejemplo, alquilo C₁-C₄. En el Esquema 3 hay conversión inicial de una cetona VII con un éster fórmico VIII, por ejemplo formato de metilo, en una forma conocida *per se* en el cetal IX (ver Helv. Chim. Acta 2002, 85, 2926-2929, Ex. 6). La reacción se lleva a cabo normalmente en la presencia de una base tal como un alcoholato en un solvente inerte tal como un éter. La reacción del cetal resultante IX con urea X para formar la correspondiente 2-pirimidinona II tiene lugar bajo condiciones conocidas de la literatura, por ejemplo como se describe en Aust. J. Chem. 1968, 21, 243-55 (en particular página 252).

Las 2-pirimidinonas II en la que R¹ es hidrógeno y R² es fenilo opcionalmente sustituido se puede preparar por ejemplo mediante el proceso mostrado en el Esquema 4.

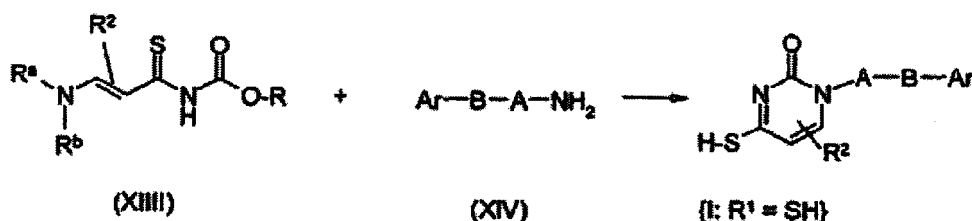
Esquema 4



En el Esquema 4, Hal es halógeno, en particular bromo o cloro. El acoplamiento de la halopirimidinona XI con el borato XII tiene lugar bajo condiciones Suzuki (ver Tetrahedron 1997, 53, 14437-50). El acoplamiento cruzado Suzuki modificado entre la piridinona XI y el borato XII normalmente tiene lugar en disolventes acuosos en la presencia de a catalizador de Pd libre de fosfina tal como cloruro de paladio(II) y en la presencia de una base. Ejemplos de bases adecuadas son hidróxidos de metal álcali tales como hidróxido de sodio. Las piridinonas XI y los boratos XII son conocidos de la literatura.

Los compuestos pirimidinona I de la invención, en la que R¹ es SH, se pueden preparar por ejemplo mediante el proceso mostrado en el Esquema 5.

Esquema 5

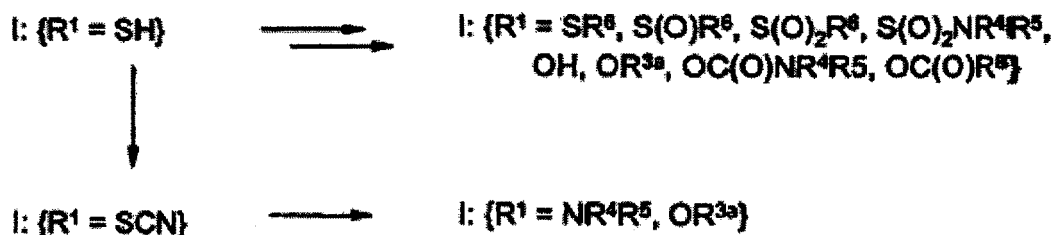


En el Esquema 5, R^a y R^b son por ejemplo ambos alquilo C₁-C₄ o forman con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un anillo saturado, por ejemplo un radical piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o morfolinilo. R es, por ejemplo, alquilo C₁-C₄. La reacción mostrada en el Esquema 5 es conocida en principio, por ejemplo de J. Heterocycl. Chem. 5 (1968) pp. 837-844 o de WO 00/61579, y se puede emplear en una forma análoga para preparar los compuestos I de la invención. Lo mismo se aplica a los compuestos XIII de partida. Los compuestos de la fórmula XIV son conocidos por ejemplo de la técnica antes citada en el principio o se puede preparar en una forma conocida *per se* del correspondiente compuesto halógeno Ar-B-A-Hal en la que Hal es cloro, bromo o yodo. Por ejemplo, la amina XIV Ar-B-A-Hal se puede preparar mediante conversión en la correspondiente azida Ar-B-A-N₃ y posterior

reducción a la amina. Las condiciones necesarias para esto son conocidas por los trabajadores expertos, por ejemplo de Chem. Rev. 1994, 94, p. 1, y se pueden aplicar análogamente a la preparación de XIV. los compuestos halógeno Ar-B-A-Hal se describen por ejemplo en la WO 96/02519, WO 97/25324, WO 99/09015, WO 99/02503 o se pueden preparar en analogía con los procesos descritos aquí.

El grupo tiol en los compuestos I con $R^1=SH$ se pueden convertir en otros radicales R^1 por procesos estándares de química orgánica. Se da una descripción en el Esquema 6.

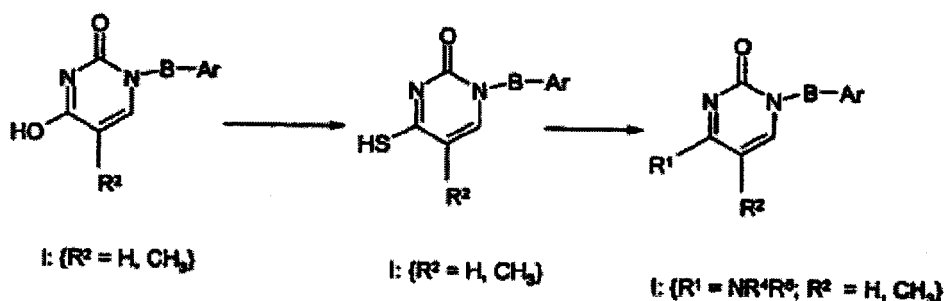
Esquema 6



Los procesos para este propósito son conocidos por los expertos e incluyen conversión de SH en SR^6 mediante alquilación, oxidación de SR^6 a los correspondientes grupos SOR^6 y SO_2R^6 , degradación oxidativa de SH a OH con, en donde sea apropiado, alquilación posterior o esterificación para dar los grupos OR^{3a} , $OC(O)NR^4R^5$ o $OC(O)R^8$.

Los compuestos pirimidinona I.1 de la invención, en la que R^1 es NR^4R^5 , se pueden preparar por ejemplo mediante el proceso mostrado en el Esquema 7.

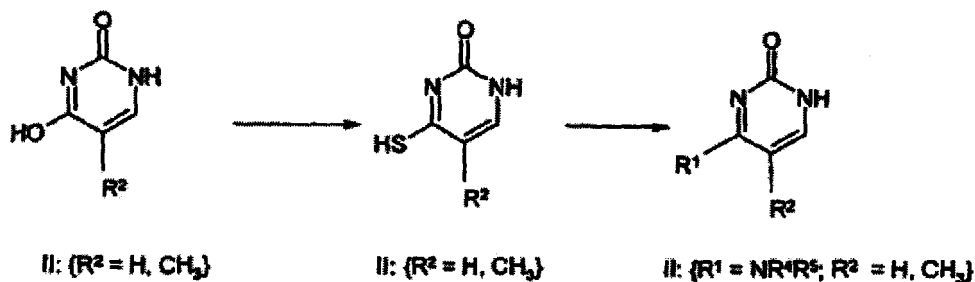
Esquema 7



En el Esquema 7, B y Ar tienen los significados anteriormente mencionados. Así mostrado en el Esquema 7, inicialmente compuesto I en la que R^1 es OH se convierte en el correspondiente tiol I con $R^1=SH$. Ejemplos de agentes de sulfurización adecuados son sulfuros orfanofosforosos tales como reactivo de Lawesson, sulfuros de organoestaño o sulfuro de fósforo (V). Un agente de sulfurización preferido es pentasulfuro de fósforo (P_4S_{10}). Las condiciones necesarias para la tionación son conocidas por los trabajadores expertos, por ejemplo de J. Med. Chem. 1984, 27, 1470-80 (en particular página 1478, Ejemplo 8b). El tiol I con $R^1=SH$ obtenido en esta forma luego se puede convertir mediante reacción con un compuesto de la fórmula HNR^4R^5 en la que R^4 y R^5 tienen los significados anteriormente mencionados en otros compuestos I con $R^1=NR^4R^5$. La reacción usualmente tiene lugar en un disolvente inerte. La energía de activación necesaria para la reacción se puede introducir en la mezcla de reacción por medio de microondas (para la reacción con el uso de microondas, ver Tetrahedron 2001, 57, pp. 9199 et seq., pp. 9225 et seq. y en general "Microondas in Organic Synthesis", Andre Loupy (Editor), Wiley-VCH 2002).

Los compuestos pirimidinona II en la que R^1 es NR^4R^5 se puede preparar por ejemplo en analogía con el Esquema 7 anterior. La preparación se bosqueja en el Esquema 8.

Esquema 8



La preparación de los tautómeros Ia y Ib puede tener lugar en una forma análoga a la preparación del compuesto I descrito aquí. Por ejemplo, los tautómeros Ib se pueden preparar mediante la ruta sintética mostrada en el Esquema 1. Adicionalmente, el compuesto I se puede convertir en estos tautómeros Ia con Q=halógeno al tratar este con un agente de halogenación adecuado tal como PCl₃ o POCl₃.

A menos que se indique de otra forma, las reacciones descritas anteriormente generalmente tienen lugar en un disolvente a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado. Ejemplos de disolventes que se puede utilizar son éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter o tetrahidrofurano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano, tolueno, xileno, acetonitrilo, cetonas tales como acetone o metil etil cetona, o alcoholes tales como metanol, etanol o butanol.

Una base está presente si se desea para neutralizar los protones liberados en las reacciones. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o potasio, bicarbonato de sodio o potasio, también alcoholatos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruros de metal alcali tales como hidruro de sodio, compuestos organometálicos tales como compuestos butillitio o alquilmagnesio, o bases de nitrógeno orgánicas tales como trietilamina o piridina. La última puede simultáneamente servir como disolventes.

El producto crudo se aísla en una forma convencional, por ejemplo por filtración, remoción del disolvente por destilación o extracción de la mezcla de reacción etc. Los compuestos resultantes se pueden purificar en una forma convencional, por ejemplo por recristalización a partir de un disolvente, cromatografía o conversión en una sal de adición ácida.

Las sales de adición ácida se preparan en una forma convencional al mezclar la base libre con el ácido apropiado, cuando es apropiado en solución en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol de bajo peso molecular tal como metanol, etanol, o propanol, un éter tal como metil t-butiléter o diisopropiléter, una cetona tal como acetona o metil etil cetona, o un éster tal como acetato de etilo. Los compuestos de la invención de la fórmula I son ligandos de receptor de dopamina D₃ altamente selectivos que, debido a su baja afinidad para otros receptores tales como D₁, receptores, receptores D₄, receptores α1- y/o α2-adrenérgicos, receptores muscarinérgicos, receptores histamínicos, receptores de opio y, en particular, para en particular de dopamina D₂, tienen pocos efectos colaterales que los neurolépticos clásicos que comprenden antagonistas el receptor D₂.

La alta afinidad de los compuestos de la invención para los receptores D₃ se refleja en muy pocos valores K_i *in vitro* de forma ordinaria de menos de 100 nM (nmol/l) y especialmente de menos de 50 nM. Las afinidades de unión para los receptores D₃ pueden por ejemplo ser determinadas por vía del desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulprida en los estudios de unión de ligando.

Particularmente importante de acuerdo con la invención son compuestos cuya K_i(D₂)/K_i(D₃) es preferiblemente por lo menos 10, aún mejor por lo menos 30 y particularmente ventajosamente por lo menos 50. Estudios de unión del receptor en los receptores D₁, D₂ y D₄ se pueden llevar a cabo por ejemplo por vía del desplazamiento de [³H]SCH₂3390, [¹²⁵I]yodosulprida y [¹²⁵I]espiperona.

Los compuestos de la invención muestran adicionalmente menor inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, es decir, se inhibe la respiración mitocondrial mediante los compuestos I solo en comparativamente altos niveles de plasma. La inhibición de la respiración mitocondrial se observa por los compuestos de la invención solo *in vitro* y en concentraciones de >50 .μM, frecuentemente de >100 .μM y específicamente en concentraciones de >200 μM (valores IC₅₀).

La invención también incluye compuestos caracterizados por un enlace con la proteína de plasma relativamente débil.

Los compuestos pueden, debido a su perfil de unión, ser utilizados para el tratamiento de afecciones que responden a ligandos D₃ de dopamina, es decir ellos son efectivos para el tratamiento de aquellos trastornos o afecciones en donde una influencia (modulación) de los receptores D₃ de dopamina conducen a una mejora en la condición clínica o para la cura de la enfermedad. Ejemplos de tales afecciones son los trastornos o afecciones del sistema nervioso central.

Los trastornos o afecciones del sistema nervioso central significa trastornos que afectan la médula espinal o, en particular, el cerebro. El término "trastorno" en el sentido de acuerdo con la invención se refiere a anomalías que usualmente se relacionan como funciones o estados patológicos y se pueden revelar ellos mismos en la forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. El tratamiento de la invención se puede dirigir en trastornos individuales, es decir anomalías o estados patológicos, pero también es posible para una pluralidad de anomalías, que se conectan cuando es apropiado, para ser combinados en patrones, es decir síndromes, que se pueden tratar de acuerdo con la invención.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen en particular trastornos psiquiátricos y neurológicos. Estos comprenden en particular trastornos orgánicos, trastornos sintomáticos incluidos, tal como sicosis del tipo exógeno agudo o sicosis asociada con una causa orgánica o exógena, por ejemplo asociada con trastornos metabólicos, infecciones y endocrinopatías, psicosis endógena tal como esquizofrenia y trastornos delirantes y sicóticos; trastornos afectivos tal como depresión, estados maníacos/depresivos, y manía; y formas combinadas de los trastornos descritos anteriormente; trastornos somatoformes y neuróticos; y trastornos asociados con el estrés, trastornos disociativos, por ejemplo de déficit, obnubilación y disociación de conciencia y; trastornos de la personalidad; trastornos de atención y de comportamiento de sueño/vigilia, tal como trastornos de comportamiento y

Trastornos emocionales partiendo de la niñez y adolescencia, por ejemplo hiperactividad en niños, déficit intelectual, especialmente trastornos del déficit de atención, trastornos de la memoria y cognición, por ejemplo deterioro de memoria y aprendizaje (función cognitiva deteriorada), demencia, narcolepsia y trastornos del sueño, por ejemplo síndrome de piernas sin reposo; trastornos en el desarrollo mental, estados de ansiedad; delirio; trastornos en la vida sexual, por ejemplo impotencia masculina, trastornos alimenticios, por ejemplo anorexia o bulimia; adicción; y otros trastornos psiquiátricos no definidos.

Los trastornos que se puede tratar de acuerdo con la invención también incluyen parkinsonismo y epilepsia y, en particular, los trastornos afectivos asociados con estos.

Los trastornos adictivos incluyen trastornos psicológicos y trastornos de comportamiento originados por el abuso de sustancias sicotrópicas tal como farmacéuticos o drogas, y otros trastornos adictivos tales, por ejemplo, juego compulsivo (trastornos de control de impulso no clasificados). Ejemplos de sustancias adictivas son: opiodes (por ejemplo morfina, heroína, codeína); cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con complejos de canal de cloruro GABA, sedantes, hipnóticos, o tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; Estimulantes sico-motores tal como 3,4-metilenediox-N-metilamfetamina (Ecstasis); amfetamina y sustancias similares a anfetamina tal como metil fenidato u otros estimulantes, que incluyen caféina. Las sustancias adictivas que requieren atención particular son los opiodes, cocaína, anfetamina o sustancias similares a la anfetamina, nicotina, y alcohol.

Con una vista al tratamiento de los trastornos adictivos, los compuestos de la invención de la Fórmula I que son particularmente preferidos son aquellos que ellos mismos no tienen efecto sicotrópico. Esto también se puede observar en una prueba en ratas que reduce la auto administración de sustancias sicotrópicas, por ejemplo cocaína, después de la administración de compuestos que se pueden utilizar de acuerdo con la invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos las causas de los cuales pueden en parte ser atribuidas a una actividad anormal de los receptores D₃ de dopamina.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige en particular a aquellos trastornos que se pueden influenciar por una unión de, preferidamente agregado exóneamente, partes de unión (ligandos) a receptores D₃ de dopamina en el sentido de un tratamiento médico conveniente.

Las afecciones que se pueden tratar con los compuestos de la invención se caracterizan frecuentemente por un desarrollo progresivo, es decir los estados descritos anteriormente cambian durante el curso del tiempo, la severidad se incrementa usualmente y, cuando es apropiado, los estados se intercambian posiblemente a otros estados que se agregan a estados que existen previamente.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar un gran número de signos, síntomas, y/o disfunciones asociadas con los trastornos del sistema nervioso central y en particular de los estados mencionados anteriormente. Estos incluyen por ejemplo una relación distorsionada de la realidad, falta de concentración y la capacidad de cumplir con las normas sociales usuales y las demandas de vida, cambios en el comportamiento, cambios en las necesidades individuales, tal como hambre, sueño, sed, etc., y en estado de ánimo, trastornos de la memoria y de asociación, cambios de la personalidad, especialmente labilidad emocional, alucinaciones, disturbios del ego, incoherencia de pensamiento, ambivalencia, autismo, personalización o alucinaciones, ideas delirantes, discurso entre cortado, ausencia de movimiento asociado, marcha a pequeños pasos, postura doblada de miembros y tronco, temblor, cara similar a más-

cara, charla monótona, depresión, apatía, y resolución y espontaneidad deficientes, asociabilidad reducida, ansiedad, agitación nerviosa, balbuceo, fobia social, trastornos de pánico, síndrome de abstinencia asociado con dependencia, síndromes expansivos, estados de agitación y confusión, disforia, síndromes bisinéticos y trastornos de tic, por ejemplo corea de Huntington, síndrome de Gilles de La Tourette, síndrome de vértigo, por ejemplo postura periférica, vértigo vestibular y rotacional, melancolía, histeria, hipocondría y similares. Un tratamiento en el sentido de acuerdo con la invención incluye no solo el tratamiento de disfunciones, síntomas y/o signos crónicos y agudos sino también un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis de episodios o recurrencia. El tratamiento puede ser sintomático, por ejemplo dirigido a la supresión del síntoma. Este puede tener lugar a corto plazo, ser dirigido a término medio o también puede ser tratamiento a largo plazo, como parte de terapia de mantenimiento.

Los compuestos de la invención son preferidamente adecuados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, especialmente para el tratamiento de trastornos afectivos; trastornos neuróticos, trastornos de tensión y trastornos somatoformes y psicosis y específicamente para el tratamiento de esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad en relación con el receptor D₃, los compuestos de la invención también son para el tratamiento de trastornos de la función renal, especialmente de trastornos de la función renal originados por diabetes melitus (ver WO 00/67847).

El uso de la invención de los compuestos descritos comprende un método dentro del alcance del tratamiento. Esto exige que el individuo se trate, preferidamente un humano, en particular un humano o animal doméstico o agrícola, que se le da una cantidad efectiva de uno o más compuestos, usualmente formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria. Si tal un tratamiento se indica, y la forma se toma, depende del caso individual y se somete a una evaluación médica (diagnóstico) que tiene en cuenta los signos, síntomas y/o disfunciones actuales, el riesgo de desarrollar ciertos signos, síntomas y/o disfunciones, y otros factores. El tratamiento usualmente tiene lugar por administración una vez o más de una vez al día, cuando sea apropiado junto o alternativamente con otros ingredientes activos o productos que contienen ingredientes activos, de tal manera que un individuo a ser tratado se le da una dosis diaria preferidamente de aproximadamente 0.1 a 1000 mg/kg de peso corporal en la administración oral o de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal en administración parenteral.

La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un individuo, preferidamente un mamífero, en particular un humano o un animal doméstico o agrícola. Así, los ligandos se administran usualmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable con por lo menos un ligando de la invención y, cuando sea apropiado, ingredientes activos adicionales. Estas composiciones se pueden administrar por ejemplo por ruta oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intranasal.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son las formas farmacéuticas sólidas tales como polvos orales, polvillo, gránulos, comprimidos, especialmente comprimidos recubiertos con películas, pastillas, bolsas, píldoras en forma de rombo, comprimidos cubiertos con azúcar, cápsulas tales como cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios o formas farmacéuticas vaginales, formas farmacéuticas semi-sólidas tal como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o parches, y formas farmacéuticas líquidas tales como soluciones, emulsiones, especialmente emulsiones aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección e infusión, gotas para ojos y gotas para oídos. Los dispositivos de suministro implantados también se pueden utilizar para administrar los inhibidores de la invención. Una posibilidad adicional también es utilizar liposomas o microesferas.

Las composiciones se producen al mezclar o diluir inhibidores de la invención usualmente con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semi-sólidos o líquidos que sirven como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo.

Los excipientes adecuados se listan en monografías farmacéuticas relevantes. Las formulaciones pueden comprender adicionalmente portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes convencionales tales como lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, conservantes; anti-oxidantes, anti-irritantes, agentes de quelación; auxiliares de recubrimiento de comprimidos; estabilizantes de emulsión; formadores de película, formadores de gel; agentes enmascaradores de olor; enmascaradores de sabores; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; neutralizantes; promotores de permeación; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes reengrasantes y

Superengrasantes; ungüentos, cremas o bases aceitosas; derivados de silicona, auxiliares para esparción; estabilizantes; esterilizantes; bases para supositorio; excipientes de comprimido, tal como ligadores, llenadores, lubricantes, desintegrantes o recubrimientos; propulsores, disecantes, o pacificantes, espesantes; ceras; plastificadores; aceites blancos. Una disposición que se relaciona con esto se basa en el conocimiento como se establece en el ejemplo en Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitación.

Las propiedades del espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se relacionan con cambios químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa para los cambios en el espectro ¹H RMN corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del cambio en los

términos de multiplicidad se indica como singlete (s), singlete amplio (s. br.), doblete (d), doblete amplio (d br.), triplete (t), triplete amplio (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.), multiplete (m).

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

1-(3-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}propil)-4-mercapto-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

1.1 4-[4-(3-Azidopropil)piperazin-1-il]-2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidina

Se agregan 2.4 g (36.9 mmol) de azida de sodio a 13.5 g (36.9 mmol) de 2 terc-butil-4-[4-(3-cloropropil)piperazin-1-il]-6-(trifluorometil)pirimidina (DE 197 35 410) en 60 mL de N,N -dimetilformamida (DMF), y la mezcla se agita a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se le permite enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en solución salina saturada, y la mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava tres veces con una solución de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra para remover el desecador y se concentra *in vacuo*. Rendimiento: 13.7 g.

ESI-MS: 373.1, [M+H⁺] = 372.1, 186.6;

Clorhidrato de 1.2 3-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}propan-1-amina

13.7 g (36.89 mmol) de 4-[4-(3-azidopropil)piperazin-1-il]-2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidina del Ejemplo 1.1 en 200 mL de metanol y 0.3 g de Pd/carbono (10%) se agitan bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. el catalizador se filtra a través de kieselgur, el filtrado resultante se filtra, y la solución clara se concentra. El residuo se disuelve en éter de dietilo, y se agrega una solución de HCl en éter de dietilo, con lo cual un precipitado se separa. El clorhidrato se filtra con succión, se lava con éter de dietilo y se seca bajo nitrógeno y luego *in vacuo* a 40°C. Rendimiento: 12.7 g.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 11.62 (1H, s br.), 8.23 (1H, s. br.), 7.23 (1H, s.), 4.67 (1H, s. br.), 3.55 (3H, d br.), 3.32-2.88 (2+2+1H, m br.), 2.10 (1H, quint.), 1.30 (9H, s.).

1.3 1-(3-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}propil)-4-mercapto-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

0.7 g (2.7 mmol) de (2E)-2-metil-3-piperidin-1-ilprop-2-enetioilcarbamato de etilo (WO 00/61579), 0.9 g (2.6 mmol) de clorhidrato de 3-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}propan-1-amina del Ejemplo 1.2 y 0.6 g (5.5 mmol) de N-metilmorfolina en 20 mL de metanol se agitan a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. Los insolubles se remueven por filtración, se lavan tres veces con metanol y agua y luego se recristalizan a partir de acetato de etilo. El secado *in vacuo* a 50°C resulta en 0.5 g del compuesto del título.

ESI-MS: 472.1, [M+H⁺] = 471.1, 236.1;

¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 12.33 (1H, s.), 7.57 (1H, s.), 7.48 (1H, s.), 6.81 (1H, s.), 4.62 (2H, s br.), 3.98 (2H, t), 3.84 (2H, t br.), 3.65 (2H, d br.), 3.18 (2H, t br.), 2.36 (2H, quint.), 2.08 (3H, s), 1.33 (9H, s).

Ejemplo 2

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}but-il)-4-mercapto-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

0.7 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 1 de 1.2 g (3.3 mmol) de 4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butan-1-amina.

ESI-MS: 486.4, [M+H⁺] = 485.4, 243.3;

¹H RMN (360 MHz, CDCl₃)δ (ppm): 10.33 (1H, s. br.), 7.00 (1H, s.), 6.57 (1H, s.), 3.60-3.80 (6H, m), 2.52 (4H, t), 2.44 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.78 (2H, quint.), 1.58 (2H, quint.), 1.33 (9H, s).

Ejemplo 3

Cloruro de 1-{4-[4-(Benciltio)-5-metil-2-oxopirimidin-1(2H)-il]butil}-4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-o

145.4 mg (0.3 mmol) de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-mercapto-5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 2 y 78.8 mg (0.6 mmol) de K₂CO₃ se agitan en 10 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) durante 20 minutos. Luego se agregan en forma de gota 77.0 mg (0.5 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días y luego se agrega a agua y se extrae con acetato de

ES 2 299 826 T3

etilo. El secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , remoción del desecador por filtración y concentración *in vacuo* se siguen por agitación del sólido resultante con éter de dietilo y filtración con succión. El residuo después de concentración del licor madre *in vacuo* se toma en un poco de CH_2Cl_2 , y se agrega una solución de HCl en éter de dietilo, con lo cual el producto requerido se precipita como clorhidrato. El clorhidrato se filtra con succión y se lava con éter de dietilo, y el compuesto del título se seca *in vacuo* a 40°C. Rendimiento: 25 mg.

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 597.3, 576.2, [\text{M}+\text{H}^+] = 575.2, 288.1$.

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm: 10.72 (1H, s. br.), 7.85 (1H, s.), 7.40 (2H, d), 7.30 (2H, t), 7.24 (1H, t), 7.21 (1H, s.), 4.38 (2H, s.), 3.79 (2H, m), 3.55 (2H, d br.), 3.51-3.40 (2H, m br.), 3.15-3.00 (4H, m), 1.93 (3H, s.), 1.70 (4H, s. br.), 1.31 (9H, s.).

Ejemplo 4

Cloruro de 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-{4-[5-metil-4-(metiltio)-2-oxopirimidin-1(2H)-il]butil}piperazin-4-io

Se agregan 96.9 mg (0.8 mmol) de etildiisopropilamina (DIPEA) a 145.4 mg (0.3 mmol) de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-mercapto-5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 2 en 12 mL de metanol bajo nitrógeno, y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Luego se agregan en forma de gota 183.1 mg (1.3 mmol) de yoduro de metilo, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción, y la mezcla acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. El residuo después de secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , remoción del desecador por filtración y evaporación del disolvente hasta secado *in vacuo* se toma en éter de dietilo. Se agrega una solución de HCl en éter de dietilo, con lo cual el producto requerido se precipita como clorhidrato. El clorhidrato se filtra con succión y se lava con éter de dietilo, y el compuesto del título se seca *in vacuo* a 40°C. Rendimiento: 85.0 mg.

ESI-MS: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 521.3, 500.3, [\text{M}+\text{H}^+] = 499.2, 250.1$;

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm: 10.85 (1H, s. br.), 7.87 (1H, s.), 7.27 (1H, s.), 3.83 (3H, t), 3.60 (2H, d br.), 3.55-3.46 (2H, m), 3.18-3.04 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.73 (4H, s. br.), 1.35 (9H, s.).

Ejemplo 5

Cloruro de 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-{4-(4-hidroxi-5-metil-2-oxopirimidin-1(2H)-il)butil}piperazin-4-io

Método 1

Se agregan 40.9 mg (1.2 mmol) de H_2O_2 en forma de gota a 50.0 mg (0.1 mmol) de 1-[2-clorhidrato de terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-{4-[5-metil-4-(metiltio)-2-oxopirimidin-1(2H)-il]butil}piperazina del Ejemplo 4 en 5 mL de ácido acético glacial a 10°C., y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se agregan en forma de gota 40.9 mg adicionales (1.2 mmol) de H_2O_2 , y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante unas seis horas adicionales. Se agrega agua a la mezcla de reacción, y luego la mezcla acuosa se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de tiosulfato de sodio hasta liberar los peróxidos y luego se extrae una vez con solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y una vez con solución salina acuosa saturada. El residuo después de secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , remoción del desecador por filtración y evaporación del disolvente hasta secado *in vacuo* se toma en éter de dietilo. Se agrega una solución de HCl en éter de dietilo, con lo cual el producto requerido se precipita como clorhidrato. El clorhidrato se filtra con succión y se lava con éter de dietilo, y el compuesto del título se seca *in vacuo* a 40°C. Rendimiento: 25.0 mg.

Método 2

5.2.1 1-(4-Clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

10.1 g (80.0 mmol) de 4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona (timina) en 300 mL de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y 11.1 g (80.0 mmol) de K_2CO_3 se agitan a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregan en forma de gota 13.7 g (80.0 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano a la mezcla, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción, que luego se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa luego se neutraliza y se extrae con cloruro de metileno. El secado de la fase orgánica, remoción del desecador por filtración y evaporación del disolvente hasta secado *in vacuo* resulta en 7.1 g de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona.

ESI-MS: 219.1, $[\text{M}+\text{H}^+] = 217.1$;

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm: 9.97 (1H, s.), 7.02 (1H, s.), 3.74 (2H, t), 3.55 (2H, t), 1.93 (3H, s), 2.02-1.75 (4H, m).

ES 2 299 826 T3

Cloruro de 5.2.2 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-[4-(4-hidroxi-5-metil-2-oxopirimidin-1(2H)-il)butil]piperazin-4-io

1.5 g (7.0 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 5.2.1, 2.0 g (7.0 mmol) de 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)pirimidina (DE 197 35 410) y 1.4 g (14.0 mmol) de NEt₃ en 100 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) se agitan a 110°C durante 24 horas. Luego se agrega acetato de etilo, y la mezcla se lava dos veces con agua. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran para remover el desecador y se concentran *in vacuo*. El residuo aceitoso se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano:metanol 95:5 v/v), y se agita con pentano y se filtra con succión. El sólido se toma en un poco de cloruro de metileno, y se agrega una solución de HCl en éter de dietilo, con lo cual el producto requerido se precipita como clorhidrato. El clorhidrato se filtra con succión y se lava con éter de dietilo, y el compuesto del título se seca *in vacuo* a 40°C. Rendimiento: 1.1 g.

ESI-MS: 470.5, [M+H⁺] = 469.5, 235.3;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 11.57 (1H, s. br.), 11.23 (1H, s.), 7.62 (1H, s.), 7.24 (1H, s.), 4.68 (2H, s. br.), 3.65 (2H, t), 3.55 (4H, d br.), 3.14-3.00 (4H, m), 1.82-1.71 (3+2H, s+m), 1.68-1.59 (2H, m), 1.31 (9H, s).

Ejemplo 6

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

6.1 5-Metilpirimidin-2(1H)-ona (Chem. Ztg. 1977, 6, 305-7)

11.4 g (0.1 mol) de (2Z)-3-etoxi-2-metilprop-2-enal(3-etoximethacrolein), 6.0 g (0.1 mol) de carbamida (urea) y 10 mL de solución de HCl conc. en 20 mL de etanol se calientan bajo reflujo durante 3.5 horas. La mezcla de reacción luego se le permite enfriar y se enfría con hielo -agua, con lo cual se forma un precipitado. Los cristales precipitados se filtran con succión, se lavan con etanol y se secan a 40°C. *in vacuo*. Rendimiento: 11.0 g.

ESI-MS: [2M+Na⁺] = 243.1, [M+H⁺] = 111.1;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 8.68 (2H, s.), 2.12 (3H, s.).

6.2 1-(4-Clorobutil)-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

10.5 g (95.0 mmol) de 5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 6.1, 16.3 g (95.0 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano y 39.4 g (285.0 mmol) de K₂CO₃ en 200 mL de sulfóxido de dimetilo se agitan a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se agrega a hielo -agua, y la mezcla acuosa se extrae dos veces con éter de dietilo. La fase acuosa se extrae dos veces con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra para remover el desecador, y el disolvente se evapora hasta secado *in vacuo*. El residuo sólido resultante se agita con éter de dietilo, y el precipitado se filtra con succión, se lava con éter de dietilo y se seca. Rendimiento: 5.0 g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)δ (ppm): 8.46 (1H, d), 7.46 (1H, d), 3.90 (2H, t), 3.57 (2H, t), 2.11 (3H, s.), 1.95 (2H, quint.), 1.88-1.78 (2H, quint.).

6.3 1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 partiendo de 1.4 g (5.0 mmol) de 1-(4-clorobutil)-5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 6.2; rendimiento: 0.5 g.

ESI-MS: 454.2, [M+H⁺] = 453.3, 227.1;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 8.41 (1H, s.), 7.97 (1H, s.), 6.93 (1H, s.), 3.82 (2H, t), 3.69 (4H, s. br.), 2.42 (4H, m sym.), 2.35 (2H, t), 2.05 (3H, s), 1.70 (2H, quint.), 1.48 (2H, quint.), 1.28 (9H, s).

Ejemplo 7

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-4-fenoxipirimidin-2(1H)-ona

7.1 tiocianato de 1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo

Una solución de KCN (325.6 mg, 5.0 mmol) en 5% de solución NaHCO₃ fuerte (7 ml) se agrega a 484.6 mg (1.0 mmol) de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-mercapto-5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 2 en 20 mL de cloruro de metileno. Luego una mezcla de 2.0 mg de 18-corona-6 y 105.9 mg (1.0 mmol) de BrCN, en la cantidad mínima cloruro de metileno necesario para disolver, se agrega en forma de gota a 0°C. La fase orgánica luego se separa y se lava dos veces con solución salina acuosa saturada. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra para remover el desecador, y el disolvente se evapora hasta secado *in vacuo*; rendi-

ES 2 299 826 T3

miento: 420.0 mg. tiocianato de 1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo se emplea sin purificación adicional en la siguiente etapa.

7.2 1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-4-fenoxipirimidin-2(1H)-ona

Se agregan 81.3 mg (0.9 mmol) de fenol y 325.5 mg (2.4 mmol) de K_2CO_3 a 400.0 mg (0.78 mmol) de tiocianato de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo del Ejemplo 7.1 en 40 mL de acetonitrilo y 500.0 mg de tamices moleculares (3.ANG.). La mezcla de reacción luego se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Los insolubles se filtran, se agrega cloruro de metileno al filtrado, seguido por extracción con solución salina acuosa. El residuo después de secado de la fase orgánica, remoción del desecador por filtración y evaporación del disolvente *in vacuo* se toma en 100 mL de éter de diisopropilo y se calienta. El precipitado se filtra con succión y el licor madre se concentra algo. El licor madre luego se mezcla con pentano y se enfría en un baño de hielo. El precipitado sólido se filtra con succión, se lava y se seca *in vacuo* a 40°C., resultando en 120 mg del compuesto del título.

ESI-MS: 546.3, $[M+H]^+$ = 545.3, 273.1;

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 7.37 (2H, t), 7.32 (1H, s.), 7.20 (1H, t), 7.13 (2H, d), 6.56 (1H, s.), 3.85 (2H, t), 3.69 (4H, s br.), 2.50 (4H, m sym.), 2.41 (2H, t), 2.12 (3H, s.), 1.79 (2H, quint.), 1.57 (2H, quint.), 1.32 (9H, s.).

Ejemplo 8

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona

8.1 se agregan en forma de gota 4-Metilpirimidin-2(1H)-ona (Análogo a Aust. J. Chem. 1968, 21, 243-55) 20.0 mL de HCl conc. a 26.4 g (0.2 mol) de 4,4-dimetoxibutan-2-ona en 40 mL de etanol y 12.0 g (0.2 mol) de urea. Una solución café clara se produce después de un corto tiempo, y un precipitado amarillo se separa después de unos 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante 1.5 horas y luego se le permite enfriar (baño de hielo-agua). Los cristales precipitados luego se filtran con succión y se lavan con etanol, y los cristales se secan *in vacuo* a 40°C.; rendimiento: 22.0 g.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm: 8.61 (1H, d), 6.81 (1H, d), 2.59 (3H, s.).

8.2 1-(4-Clorobutil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona

5.1 g de 1-(4-clorobutil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 6.2 de 12.1 g (0.1 mol) de 4-metilpirimidin-2(1H)-ona.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 201.1;

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 7.52 (1H, d), 6.22 (1H, d), 3.92 (2H, t), 3.57 (2H, t), 2.39 (3H, s.), 1.94 (2H, quint.), 1.86-1.74 (2H, m).

8.3 1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona

0.25 g del compuesto del título se prepara en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 1.1 g (5.5 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona.

ESI-MS: 454.2, $[M+H]^+$ = 453.3, 227.1;

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 7.48 (1H, d), 6.56 (1H, s.), 6.19 (1H, d), 3.90 (2H, t), 3.70 (4H, s. br.), 2.50 (4H, m sym.), 2.43 (2H, t), 2.40 (3H, s), 1.83 (2H, quint.), 1.59 (2H, quint.), 1.33 (9H, s.).

Ejemplo 9

1-(4-{4-(2,6-diterc-Butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il}butil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

170.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 390.0 mg (1.8 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 5.2.1 y 414.6 mg (1.5 mmol) de 2,4-diterc-butil-6-piperazin-1-ilpirimidina.

ESI-MS: 458.4, $[M+H]^+$ = 457.4, 229.1;

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 9.29 (1H, s br.), 6.97 (1H, s.), 6.24 (1H, s), 3.72 (2H, t), 3.64 (4H, m sym.), 2.52 (4H, m sym.), 2.44 (2H, t), 1.93 (3H, s), 1.74 (2H, quint.), 1.58 (2H, quint.), 1.27 (9H, s.), 1.33 (9H, s.).

Ejemplo 10

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

- 5 220.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 390.0 mg (1.8 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 5.2.1 y 393.6 mg (1.5 mmol) de 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina.

ESI-MS: 444.2, $[M+H^+] = 443.4, 222.1$;

10

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 9.01 (1H, s.), 6.96 (1H, s.), 6.11 (1H, s.), 3.72 (2H, t), 3.62 (4H, m sym.), 2.57-2.49 (2+4H, m), 2.41 (2H, t), 1.93 (3H, s), 1.58 (2H, quint.), 1.31 (9H, s.).

Ejemplo 11

15

4-(Bencilamino)-1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

- 20 0.5 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 2.0 g (4.0 mmol) de tiocianato de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo del Ejemplo 7.1 y 0.5 g (4.4 mmol) de bencilamina.

ESI-MS: 559.5, $[M+H^+] = 558.5, 279.8$;

25

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 7.38 (1H, s), 7.34-7.24 (5H, m), 7.03 (1H, s. br.), 6.64 (1H, s.), 4.68 (2H, m sym.), 3.83 (2H, m), 3.11 (4H, s. br.), 2.85 (4H, s. br.), 2.04 (3H, s.), 1.84 (4H, s. br.), 1.31 (9H, s.).

Ejemplo 12

30

Cloruro de 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-{4-[4-(dimetilamino)-5-metil-2-oxopirimidin-1(2H)-il]butil}piperazin-4-io

- 35 0.7 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 7.2 de 1.0 g (2.0 mmol) de tiocianato de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo del Ejemplo 7.1 y dimetilamina (2M en metanol, 1.1 ml).

ESI-MS: $[M+H^+] = 496.5, 248.7$;

40

1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm: 11.61 (1H, s. br.), 7.96 (1H, s.), 7.21 (1H, s), 3.76 (2H, t), 3.54 (2H, d br.), 3.27 (6H, s), 3.12-3.00 (2+2H, m), 2.20 (3H, s), 1.75-1.67 (2+2H, m), 1.30 (9H, s).

Ejemplo 13

45

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]butil}-4-hidroxipirimidin-2(1H)-ona

0.6 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 7.2 de 1.0 g (4.0 mmol) de 1-(4-bromobutil)pirimidina-2,4(1H,3)-diona (J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 7636).

ESI-MS: 456.2, $[M+H^+] = 455.3, 228.1$;

50

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 10.04 (1H, s. br.), 7.15 (1H, d), 6.58 (1H, s.), 5.68 (1H, d), 3.75 (2H, t), 3.70 (4H, s. br.), 2.51 (4H, t), 2.43 (2H, t), 1.74 (2H, quint.), 1.57 (2H, quint.), 1.33 (9H, s).

Ejemplo 14

55

4-terc-Butil-1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)pirimidin-2(1H)-ona

14.1 *4-terc-Butil-1-(4-clorobutil)pirimidin-2(1H)-ona*

60

13.4 g de 4-terc-butil-1-(4-clorobutil)pirimidin-2(1H)-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 6.2 de 16.7 g (0.1 mol) de 4-terc-butilpirimidin-2(1H)-ona.

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm: 7.54 (1H, d), 6.38 (1H, d), 3.92 (2H, t), 3.59 (2H, t), 1.97 (2H, quint.), 1.87 (2H, quint.), 1.30 (9H, s).

65

ES 2 299 826 T3

14.2 4-*terc*-Butil-1-(4-{4-[2-*terc*-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}butil)pirimidin-2(1*H*)-ona

0.8 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 1.21 g (5.0 mmol) de 4-*terc*-butil-1-(4-clorobutil)pirimidin-2(1*H*)-ona del Ejemplo 14.1.

ESI-MS: 496.4, [M+H⁺] = 495.4, 248.1;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)δ (ppm): 7.52 (1H, d), 6.58 (1H, s), 6.37 (1H, d), 3.91 (2H, t), 3.70 (4H, s br.), 2.48 (4H, t), 2.41 (2H, t), 1.86 (2H, quint.), 1.59 (2H, quint.), 1.35 (9H, s), 1.30 (9H, s).

Ejemplo 15

*Cloruro de 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-{4-[2-oxo-4(trifluorometil)pirimidin-1(2*H*)-il]butil}piperazin-4-io*

15.1 1-(4-Clorobutil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1*H*)-ona

4.6 g (28.3 mmol) de 2-hidroxi-4-trifluorometilpirimidina se agitan en 60 mL de N,N -dimetilformamida (DMF) y 3.9 g (28.3 mmol) de K₂CO₃ a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregan en forma de gota 4.9 g (28.3 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego se agrega agua a la mezcla de reacción, y la mezcla acuosa se extrae con éter de dietilo. La fase acuosa se hace alcalina al agregar NaOH, y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica luego se seca, el desecador se remueve por filtración, y el disolvente se evapora hasta secado *in vacuo*; rendimiento: 1.7 g.

ESI-MS: [M+Na⁺] = 257.0, [M+H⁺] = 255.1;

*15.2 cloruro de 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-{4-[2-oxo-4(tri-fluorometil)-pirimidin-1(2*H*)-il]butil}piperazin-4-io*

0.53 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.6 g (2.36 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2(1*H*)-ona del Ejemplo 15.1.

ESI-MS: [M+Na⁺] = 529.3, 508.3, [M+H⁺] = 507.2, 254.1;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm): 11.37 (1H, s br.), 8.69 (1H, d), 7.20 (1H, s), 6.89 (1H, d), 4.23 (4H, s br.), 3.98 (2H, t), 3.54 (4H, m br.), 3.14-2.98 (4H, m br.), 1.75 (4H, s br.), 1.30 (9H, s).

Ejemplo 16

*Cloruro de 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-[4-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2*H*)-il)butil]piperazin-4-io*

16.1 1-(4-Clorobutil)-5-fluoropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

Se agregan en forma de gota 2.6 g (15.0 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano a una solución de 1.95 g (15.0 mmol) de 2,4-dihidroxi-5-fluoropirimidina en 50 mL de sulfóxido de dimetilo y se agregan en porciones 20.0 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) a 0°C. 2.07 g (15.0 mmol) de K₂CO₃ durante el curso de 1 hora, y la mezcla se agita a 20°C durante 1 hora (el producto dialquilado es fácilmente identificable). Luego se agrega agua a la mezcla de reacción, y la mezcla acuosa se extrae dos veces con éter de dietilo y dos veces con cloruro de metileno. La fase acuosa se ajusta a pH 3-4 con ácido clorhídrico y luego la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica luego se seca, el desecador se remueve por filtración, y el disolvente se evapora hasta secado *in vacuo*; rendimiento: 0.6 g. 1-(4-Clorobutil)-5-fluoropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona se emplea sin purificación adicional en la siguiente etapa.

*16.2 Cloruro de 1-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-4-[4-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)butil]piperazin-4-io*

0.03 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.66 g (3.00 mmol) de 1-(4-clorobutil)-5-fluoropirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

ESI-MS: 474.5, [M+H⁺] = 473.5, 237.3.

Ejemplo 17

*1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1*H*)-ona*

0.18 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.43 g (2.00 mmol) de 1-(4-clorobutil)-5-metilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona de la etapa 5.2.1 y 0.52 g (2.00 mmol) de 2-*terc*-butil-4-ciclopropil-6-piperazin-1-ilpirimidina.

ESI-MS: 442.5, [M+H⁺] = 441.5, 221.3;

ES 2 299 826 T3

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 8.80 (1H, s br.), 6.97 (1H, s), 6.15 (1H, s), 3.71 (2H, t), 3.62 (4H, t br.), 2.48 (4H, t), 2.40 (2H, t), 1.93 (3H, s), 1.81-1.66 (1+2H, m), 1.57 (2H, quint.), 1.27 (9H, s), 1.07 (2H, m sym.), 0.85 (2H, m sym.).

5 Ejemplo 18

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

10 18.1 1-(4-Clorobutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

Se agregan en forma de gota 2.6 g (15.0 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano a una solución de 2.06 g (15.0 mmol) de 5-cianouracil en 50 mL de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y 20.0 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) a 0°C., y se agregan en porciones 2.07 g (15.0 mmol) de K₂CO₃ durante el curso de 1 hora. La mezcla luego se agita a 20°C durante 10 minutos (el producto dialquilado es fácilmente identificable). Se agrega agua a la mezcla de reacción, y luego la mezcla acuosa se extrae dos veces con éter de dietilo y dos veces con cloruro de metileno. La fase acuosa se ajusta a pH 3-4 y luego se extrae con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno luego se seca, el desecador se remueve por filtración, y el disolvente se evapora hasta secado *in vacuo*; rendimiento: 0.6 g. 1-(4-Clorobutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo se emplea sin purificación adicional en la siguiente etapa.

ESI-MS: [M+H⁺] = 228.05.

18.2 1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

0.07 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.68 g (3.00 mmol) de 1-(4-clorobutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo del Ejemplo 18.1.

ESI-MS: 481.5, [M+H⁺] = 480.5, 240.7;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 8.02 (1H, s), 6.59 (1H, s), 3.84 (2H, t), 3.71 (4H, s br.), 2.50 (4H, t br.), 2.41 (2H, t), 1.79 (2H, quint.), 1.56 (2H, quint.), 1.32 (9H, s).

Ejemplo 19

4-terc-Butil-1-{4-[4-(2-terc-butil-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-2(1H)-ona

0.11 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.49 g (2.00 mmol) de 4-terc-butil-1-(4-clorobutil)pirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 14.1 y 0.52 g (2.00 mmol) de 2-terc-butil-4-ciclopropil-6-piperazin-1-ilpirimidina.

ESI-MS: 468.5, [M+H⁺] = 467.4, 234.2;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 7.51 (1H, d), 6.36 (1H, d), 6.14 (1H, s), 3.91 (2H, t), 3.61 (4H, t br.), 2.46 (4H, t br.), 2.38 (2H, t), 1.86-1.74 (2+1H, m), 1.57 (2H, quint.), 1.31 (9H, s), 1.27 (9H, s), 1.07 (2H, m sym.), 0.87 (2H, m sym.).

Ejemplo 20

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-hidroxi-2(1H)-ona

1.8 g del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 1.7 mg (8.4 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-2(1H)-ona (obtenible en analogía con la preparación de 1-(4-bromobutil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, ver Ejemplo 13) y 1.84 mg (7.0 mmol) de 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina.

ESI-MS: 430.4, [M+H⁺] = 429.4, 215.1;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 9.43 (1H, s br.), 7.13 (1H, d), 6.11 (1H, s), 5.68 (1H, d), 3.78 (2H, t), 3.63 (4H, s br.), 2.58-2.48 (4H, m), 2.43 (2H, t), 1.79-1.66 (2+1H, m), 1.57 (2H, quint.), 1.31 (9H, s), 0.94 (3H, t).

Ejemplo 21

Cloruro de 1-[4-(4-terc-Butil-2-oxopirimidin-1(2H)-il)butil]-4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-io

1.8 g del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 2.04 g (8.40 mmol) de 4-terc-butil-1-(4-clorobutil)pirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 14.1 y 1.84 mg (7.0 mmol) de 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina.

ES 2 299 826 T3

ESI-MS: 470.5, $[M+H^+] = 469.4, 235.3, 157.2$;

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm: 14.13 (1H, s br.), 11.89 (1H, s br.), 8.59 (1H, d), 6.73 (1H, d), 5.00 (1H, d br.), 4.47 (1H, d br.), 3.61 (3H, d br.), 3.14 (4H, s br.), 2.88 (2H, t), 1.84-1.66 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.28 (9H, s), 0.94 (3H, t).

Ejemplo 22

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutylpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

0.11 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.30 g (1.10 mmol) de 2-terc-butil-4-ciclobutyl-6-piperazin-1-ilpirimidina.

ESI-MS: 456.4, $[M+H^+] = 455.4, 228.2$;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 8.88 (1H, s br.), 6.97 (1H, s), 6.11 (1H, s), 3.71 (2H, t), 3.63 (4H, s br.), 3.42 (1H, t), 2.49 (4H, t), 2.41 (2H, t), 2.27 (4H, m), 2.00 (1H, sext.), 1.92 (3H, s), 1.92-1.84 (1H, m), 1.72 (2H, quint.), 1.56 (2H, quint.), 1.32 (9H, s).

Ejemplo 23

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-ciclobutylpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

0.14 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.28 g (1.40 mmol) de 1-(4-clorobutyl)-4-hidroxipirimidin-2(1H)-ona (obtenible en analogía con la preparación de 1-(4-bromobutyl)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona, ver Ejemplo 13) y 0.30 g (1.10 mmol) de 2-terc-butil-4-ciclobutyl-6-piperazin-1-ilpirimidina.

ESI-MS: 442.5, $[M+H^+] = 441.5$;

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 7.15 (1H, d), 6.11 (1H, s), 5.69 (1H, d), 3.77 (2H, t), 3.63 (4H, s br.), 3.42 (1H, quint.), 2.51 (4H, t), 2.42 (2H, t), 2.32-2.20 (2+2H, m), 2.05-1.84 (1+1H, m), 1.75 (2H, quint.), 1.56 (2H, quint.), 1.31 (9H, s).

Ejemplo 24

1-(4-[4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]butil)-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona

24.1 2-Cloro-4-fenilpirimidina

Se agregan 2.78 g (20.14 mmol) de K₂CO₃, 0.21 g (0.18 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)Pd(0) a 1.00 g (6.71 mmol) de 2,4-dicloropirimidina y 0.82 g (6.71 mmol) de ácido bencenoborónico en 29 mL de tolueno y 7 mL de metanol, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El residuo después de concentración de la mezcla de reacción se toma en agua/éter de metil terc-butilo. La fase acuosa luego se extrae dos veces con éter de metil terc-butilo. Después la fase orgánica combinada se lava con agua y con una solución de NaCl acuosa saturada, y la fase orgánica se seca, se filtra para remover el desecador y se concentra. El residuo sólido café se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo/ciclohexano: 10:90); rendimiento: 0.90 g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 8.64 (1H, d), 8.10 (2H, d), 7.650 (1H, d), 7.58-7.48 (3H, m).

24.2 4-Fenilpirimidin-2-ol

0.80 g (4.20 mmol) de 2-cloro-4-fenilpirimidina del Ejemplo 24.1 se calienta en 3.20 mL de HCl conc. a 100°C durante 1 hora. La mezcla luego se concentra, se suspende en cloruro de metileno y otra vez se concentra. Rendimiento: 0.83 g.

ESI-MS: 174.3, $[M+H^+] = 173.2$;

24.3 1-(4-Clorobutyl)-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona

0.84 g (4.20 mmol) de 4-fenilpirimidin-2-ol del Ejemplo 24.2 se agita en 8.4 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) y 0.58 g (4.20 mmol) de K₂CO₃ a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agrega en forma de gota 0.72 g (4.20 mmol) de 1-bromo-4-clorobutano, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, y la mezcla de reacción se filtra y se concentra. El residuo luego se toma en tolueno y se concentra, y el residuo otra vez se toma en tolueno y se concentra. El residuo resultante se agita con pentano y se filtra. Rendimiento: 0.74 g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)δ (ppm: 8.10 (2H, d), 7.71 (1H, d), 7.63-7.40 (3H, m), 6.82 (1H, d), 3.98 (2H, t), 3.58 (2H, t), 2.00 (2H, quint.), 1.90 (2H, quint.).

ES 2 299 826 T3

24.4 1-(4-{4-[2-*terc*-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona

0.32 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.74 g (2.82 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 24.3.

ESI-MS: $[M+H^+] = 515.2, 258.1$;

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.08 (2H, d), 7.86 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.46 (1H, t), 6.79 (1H, d), 6.57 (1H, s), 3.99 (2H, t), 3.69 (4H, s br.), 2.49 (4H, t), 2.42 (2H, t), 1.89 (2H, quint.), 1.61 (2H, quint.), 1.33 (9H, s).

Ejemplo 25

1-(4-{4-[2-*terc*-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-3,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

25.1 1-(4-Clorobutil)-3,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

2.31 mmol (0.50 g) de 1-(4-clorobutil)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona, 0.65 g (11.54 mmol) de KOH y 1.64 g (11.54 mmol) de yoduro de metilo en 20.5 mL de sulfóxido de dimetilo (DMSO) se agitan a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agrega agua a la mezcla de reacción, y la mezcla acuosa se extrae tres veces con éter de metil *terc*-butilo. La fase orgánica combinada luego se lava tres veces con solución salina acuosa saturada, y la fase orgánica se seca, se filtra para remover el desecador y se concentra. Se obtiene 0.53 g de un aceite nublado pálido.

ESI-MS: $[M+H^+] = 231.15$;

25.2 1-(4-{4-[2-*terc*-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-3,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

0.54 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.53 g (2.30 mmol) de 1-(4-clorobutil)-3,5-dimetilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona del Ejemplo 25.1.

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.98 (1H, s), 6.59 (1H, s), 3.76 (2H, t), 3.70 (4H, s br.), 3.37 (3H, s), 2.50 (3H, t), 2.41 (2H, t), 1.94 (3H, s), 1.74 (2H, quint.), 1.56 (2H, quint.), 1.33 (9H, s).

Ejemplo 26

1-(4-{4-[2-*terc*-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona

26.1 2-Cloro-5-metil-4-fenilpirimidina

0.57 g de 2-cloro-5-metil-4-fenilpirimidina se obtiene en analogía al Ejemplo 24.1 de 1.00 g (6.13 mmol) de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.47 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.47 (3H, m).

26.2 5-Metil-4-fenilpirimidin-2-ol

Un rendimiento del 100% de 5-metil-4-fenilpirimidin-2-ol se obtiene en analogía al Ejemplo 24.2 de 0.57 g (2.79 mmol) de 2-cloro-5-metil-4-fenilpirimidina del Ejemplo 26.1.

ESI-MS: $[M+H^+] = 187.15$;

26.3 1-(4-Clorobutil)-5-metil-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona

0.29 g de 1-(4-clorobutil)-5-metil-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 24.3 de 0.52 g (2.79 mmol) de 5-metil-4-fenilpirimidin-2-ol del Ejemplo 26.2.

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.60 (2H, d), 7.46 (1H, s), 7.41 (3H, m), 3.96 (2H, t), 3.60 (2H, t), 2.14 (2H, t), 2.01 (2H, quint.), 1.89 (2H, quint.).

26.4 1-(4-{4-[2-*terc*-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-5-metil-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona

0.14 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.29 g (1.05 mmol) de 1-(4-Clorobutil)-5-metil-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 26.3.

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.61 (2H, d), 7.49-7.41 (3H, m), 6.58 (1H, s), 3.98 (2H, t), 3.70 (4H, s br.), 2.52 (4H, t), 2.43 (2H, t), 2.14 (3H, s), 1.89 (2H, quint.), 1.63 (2H, quint.), 1.37 (9H, s).

Ejemplo 27

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

27.1 *1-(4-Clorobutil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona*

0.31 g de 1-(4-clorobutil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona se obtiene como un aceite incoloro en analogía al Ejemplo 25.1 de 0.50 g (2.47 mmol) de 1-(4-clorobutil)-4-hidroxipirimidin-2(1H)-ona (obtenible en analogía con la preparación de 1-(4-bromobutil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (ver Ejemplo 13).

ESI-MS: $[M+H^+] = 217.15$.

27.2 *1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona*

0.14 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 de 0.31 g (1.43 mmol) de 1-(4-clorobutil)-3-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona del Ejemplo 27.1.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.13 (1H, d), 6.56 (1H, s), 5.76 (1H, d), 3.79 (2H, t), 3.70 (4H, s br.), 3.33 (3H, s), 2.51 (4H, t), 2.43 (2H, t), 1.78 (2H, quint.), 1.58 (2H, quint.), 1.34 (9H, s).

Ejemplo 28

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)pirimidin-2(1H)-ona

La preparación tiene lugar en la forma descrita en el Ejemplo 14.

Ejemplo 29

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona (3.80 mmol, 0.82 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina; rendimiento 0.40 g.

ESI-MS: 416.5, $[M+H^+] = 415.5$;

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.19 (1H, s br.), 6.97 (1H, s), 6.13 (1H, s), 3.73 (2H, t), 3.63 (4H, m br.), 2.51 (4H, m), 2.42 (2H, t), 2.35 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.74 (2H, quint.), 1.56 (2H, quint.), 1.33 (9H, s).

Ejemplo 30

4-Hidroxi-5-metil-1-{4-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]butil}pirimidin-2(1H)-ona

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona (5.00 mmol, 1.08 g) con 4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno; rendimiento 0.34 g.

ESI-MS: 398.4, $[M+H^+] = 397.4$, 199.3;

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.07 (1H, s br.), 7.08 (1H, t), 7.00 (1H, s), 6.87 (1H, d), 6.82 (1H, d), 3.75 (2H, t), 2.95 (4H, s), 2.79 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.63 (4H, s br.), 2.47 (2H, t), 1.94 (3H, s), 1.76 (2H, quint.), 1.59 (2H, quint.).

Ejemplo 31

1-(4-{4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4,6-dimetilpirimidin-2(1H)-ona

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-bromobutil)-4,6-dimetilpirimidin-2(1H)-ona (1.54 mmol, 0.40 g, preparada de 4,6-dimetil-2-hidroxipirimidina en analogía con J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 7643 via 4,6-dimetil-2-[(trimetilsilil)oxi]pirimidina) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina.

ESI-MS: 290.3, $[M+H^+] = 289.2$, 165.6;

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 32

1-[4-(4-terc-Butil-2-oxopirimidin-1(2H)-il)butil]-4-(2,6-di-terc-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-io cloruro

- 5 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 4-terc-butil-1-(4-clorobutil)pirimidin-2(1H)-ona (2.50 mmol, 0.61 g, ver Ejemplo 14.1) con 2,6-di-terc-butil-4-(piperazin-1-il)pirimidina; rendimiento 0.29 g.

ESI-MS: 484.4, [M+H⁺] = 483.4, 242.3;

- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)δ (ppm): 7.52 (1H, d), 6.37 (1H, d), 6.26 (1H, s), 3.93 (2H, t), 3.64 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.40 (2H, t), 1.83 (2H, quint.), 1.56 (2H, quint.), 1.39-1.17 (27H, m).

Ejemplo 33

- 15 *1-[4-[4-(2,6-di-terc-Butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona*

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-bromobutil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2.50 mmol, 0.51 g) con 2,6-di-terc-butil-4-(piperazin-1-il)pirimidina; rendimiento 0.45 g.

- 20 ESI-MS: 444.4, [M+H⁺] = 443.2, 222.1;

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)δ (ppm): 8.86 (1H, s br.), 7.15 (1H, d), 6.25 (1H, s), 5.68 (1H, d), 3.74 (2H, t), 3.63 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.40 (2H, t), 1.75 (2H, quint.), 1.57 (2H, quint.), 1.33 (9H, s), 1.27 (9H, s).

- 25 Ejemplo 34

Cloruro de 4-(2,6-di-terc-Butilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-metil-2-oxopirimidin-1(2H)-il)butil]piperazin-1-io

- 30 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona (2.50 mmol, 0.50 g) con 2,6-di-terc-butil-4-(piperazin-1-il)pirimidina; rendimiento 0.25 g.

ESI-MS: 442.3, [M+H⁺] = 441.2, 221.1;

- 35 Ejemplo 35

Cloruro de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-metil-2-oxopirimidin-1(2H)-il)butil]piperazin-1-io

- 40 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona (2.50 mmol, 0.50 g) con 2-terc-butil-4-(piperazin-1-il)-6-propilpirimidina; rendimiento 0.22 g.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)δ (ppm): 7.48 (1H, d), 6.19 (1H, d), 6.12 (1H, s), 3.88 (2H, t), 3.60 (4H, m), 2.50 (2H, t), 2.47-2.42 (4H, m), 2.33 (5H, m), 1.88-1.62 (4H, m), 1.55 (2H, quint.), 1.30 (9H, s), 0.94 (3H, t).

- 45 Ejemplo 36

1-((2E)-4-[4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-2-metilbut-2-en-1-il)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 50 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar timina (3.50 mmol, 0.44 g) con 2-terc-butil-4-{4-[(2E)-4-cloro-3-metilbut-2-en-1-il]piperazin-1-il}-6-trifluorometilpirimidina (3.50 mmol, 1.50 g, preparada como en DE 19735410); rendimiento 0.78 g.

ESI-MS: 482.2, [M+H⁺] = 481.2, 241.1;

- 55 Ejemplo 37

1-(4-[4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-2-metilbutil)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 60 1-((2E)-4-[4-[2-terc-Butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-2-metilbut-2-en-1-il)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (Ejemplo 36, 1.04 mmol, 0.50 g) en metanol (5 ml) se hidrogena sobre Pd (10% en carbono activado) con hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h y luego a 40°C durante unas 6 h adicionales. La mezcla se filtra y el residuo se lava con metanol. El filtrado se concentra y se purifica en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol: 97/3 v/v); rendimiento 0.20 g.

ESI-MS: 484.2, [M+H⁺] = 483.3, 242.1;

Ejemplo 38

Cloruro de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[1-metil-4-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)butil]piperazin-1-io

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2. al hacer reaccionar 1-(4-bromopentil)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0.47 mmol, 0.13 g, preparada en analogía al Ejemplo 6.2 de timina y 1,4-dibromopentano) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina; rendimiento 0.03 g.

ESI-MS: 458.5, $[M+H]^+$ = 457.5, 229.3;

Ejemplo 39

Cloruro de 4-(2-terc-Butil-6-isopropilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-metil-2-oxopirimidin-1(2H)-il)butil]piperazin-1-io

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-metilpirimidin-2(1H)-ona (1.25 mmol, 0.25 g) con 2-terc-butil-4-(piperazin-1-il)-6-isopropilpirimidina; rendimiento 0.04 g.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 427.5, 214.2, 143.2

Ejemplo 40

Cloruro de 4-(2-terc-Butil-6-isopropilpirimidin-4-il)-1-[4-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-2H-pirimidin-1-il)-butil]piperazin-1-io

0.22 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (1.00 mmol, 0.22 g) con 2-terc-butil-4-isopropil-6-piperazin-1-ilpirimidina (0.95 mmol, 0.25 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 443.5, 222.4.

Ejemplo 41

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona

0.21 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-trifluorometil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 15.1 (0.98 mmol, 0.25 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.98 mmol, 0.26 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 481.4, 241.1.

Ejemplo 42

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (BSF 4105765, 1044-138)

0.19 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 27.1 (0.92 mmol, 0.20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.92 mmol, 0.24 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 443.4, 222.2.

Ejemplo 43

4-(4-Fluorofenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butil]-1H-pirimidin-2-ona

43.1 2-Cloro-4-(4-fluorofenil)pirimidina

6.73 g de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)pirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 de 2,4-dicloropirimidina (40.00 mmol, 5.96 g) y ácido 4-fluorofenilborónico (40.00 mmol, 5.60 g).

43.2 4-(4-Fluorofenil)pirimidin-2-ol

6.27 g de 4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-ol se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 de 2-cloro-4-(4-fluorofenil)pirimidina del Ejemplo 43.1 (32.26 mmol, 6.73 g).

ESI-MS: $[M+K]^+$ = 228.9, $[M+H]^+$ = 191.1.

ES 2 299 826 T3

43.3 1-(4-Clorobutil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona

1.00 g de 1-(4-clorobutil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-(4-fluorofenil)pirimidin-2-ol del Ejemplo 43.2 (15.77 mmol, 3.00 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 321.0, $[M+K^+] = 319.0$, 283.0, $[M+H^+] = 281.0$.

43.4 4-(4-Fluorofenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)butil]-1H-pirimidin-2-ona

0.08 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 43.3 (0.61 mmol, 0.17 g) con 1-metilpiperazina (0.57 mmol, 0.06 g).

ESI-MS: 346.1, $[M+H^+] = 345.2$, 173.1.

Ejemplo 44

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-(4-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona

0.29 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 43.3 (0.61 mmol, 0.17 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.74 mmol, 0.20 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 507.4$, 254.1.

Ejemplo 45

Cloruro de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-{4-[4-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-pirimidin-1-il]butil}piperazin-1-io

0.13 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 43.3 (0.40 mmol, 0.11 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.38 mmol, 0.11 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 533.3$, 267.1.

Ejemplo 46

1-(2E)-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilbut-2-enil}-1H-pirimidina-2,4-diona

0.14 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar uracil (0.60 mmol, 0.07 g) con cloruro de 4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-(4-cloro-3-metilbut-2-enil)piperazin-1-io (0.60 mmol, 0.26 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 467.3$, 234.1;

Ejemplo 47

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo

27.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbonitrilo del Ejemplo 18.1 (0.31 mmol, 0.07 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.31 mmol, 0.08 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 455.3, $[M+H^+] = 454.2$, 227.6.

Ejemplo 48

4-Azetidin-1-il-1-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidin-2-ona

Una mezcla de 1-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 2 (0.24 mmol, 0.12 g) y azetidina (5.81 mmol, 0.33 g) en etanol (1.9 ml) se agita a 60°C. en un microondas (Milestone Ethos 1600) durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /metanol 95/5), resultando en 0.08 g del compuesto del título.

ESI-MS: 509.2, $[M+H^+] = 508.3$, 254.6.

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 49

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-fenil-1H-pirimidin-2-ona

0.30 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-Clorobutil)-4-fenilpirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 24.3 (1.13 mmol, 0.3 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (1.13 mmol, 0.3 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 490.4, 489.4, 245.1.

Ejemplo 50

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-furan-2-il-1H-pirimidin-2-ona

50.1 2-Cloro-4-furan-2-ilpirimidina

3.87 g de 2-cloro-4-furan-2-ilpirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 al hacer reaccionar 2,4-dicloro-pirimidina (33.56 mmol, 5.00 g) con ácido furan-2-borónico (33.56 mmol, 3.76 g).

ESI-MS: 183.1, $[M+H^+] = 181.1$.

50.2 4-Furan-2-ilpirimidin-2-ol

4.16 g de 4-furan-2-ilpirimidin-2-ol se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 de 2-cloro-4-furan-2-ilpirimidina del Ejemplo 50.1 (21.43 mmol, 3.87 g).

ESI-MS: $[2M+Na^+] = 347.0$, $[M+H^+] = 163.1$.

50.3 1-(4-Clorobutil)-4-furan-2-il-1H-pirimidin-2-ona

0.61 g de 1-(4-Clorobutil)-4-furan-2-il-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 24.3 de 4-furan-2-ilpirimidin-2-ol del Ejemplo 50.2 (12.83 mmol, 2.08 g).

ESI-MS: 255.1, $[M+H^+] = 253.1$.

50.4 1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-furan-2-il-1H-pirimidin-2-ona

0.14 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-furan-2-il-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 50.3 (1.19 mmol, 0.30 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (1.19 mmol, 0.31 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 479.4$, 240.1.

Ejemplo 51

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-furan-2-il-1H-pirimidin-2-ona

0.29 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-furan-2-il-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 50.3 (1.19 mmol, 0.30 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (1.18 mmol, 0.34 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 506.2, $[M+H^+] = 505.2$, 253.1.

Ejemplo 52

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-5-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona

52.1 5-Cloro-1-(4-Clorobutil)-1H-pirimidina-2,4-diona

1.75 g del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 18.1 de 5-clorouracilo (34.12 mmol, 5.00 g) y 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 239.1, $[M+H^+] = 237.1$.

ES 2 299 826 T3

52.2 1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-butil}-5-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona

0.10 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 5-cloro-1-(4-clorobutil)-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 52.1 (0.84 mmol, 0.20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.85 mmol, 0.25 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 492.3, [M+H⁺] = 489.2, 245.1.

Ejemplo 53

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona

0.50 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 16.1 (2.27 mmol, 0.50 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (2.27 mmol, 0.60 g; preparada como se describe en DE 19735410).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)δ (ppm: 8.08-(1H, d), 6.41 (1H, s), 3.63 (2H, t), 3.56 (4H, s br.), 2.46 (2H, t), 2.38 (4H, s br.), 2.30 (2H, t), 1.60 (4H, m), 1.43 (2H, m), 1.24 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Ejemplo 54

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]pentil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

0.29 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-bromopentil)-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (1.82 mmol, 0.50 g; preparada en analogía al Ejemplo 6.2 de timina y 1,4-dibromopentano) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (1.73 mmol, 0.50 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 484.2, [M+H⁺] = 483.3, 242.1.

Ejemplo 55

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-5-trifluorometil-1H-pirimidina-2,4-diona

55.1 1-(4-clorobutil)-5-trifluorometil-1H-pirimidina-2,4-diona

0.42 g de 1-(4-Clorobutil)-5-trifluorometil-1H-pirimidina-2,4-diona se obtiene en analogía al Ejemplo 18.1 al hacer reaccionar 5-trifluorometil-1H-pirimidina 2,4-diona (5.28 mmol, 0.98 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 311.0, [M+K⁺] = 309.0, 273.0, [M+H⁺] = 271.0.

55.2 1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-butil}-5-trifluorometil-1H-pirimidina-2,4-diona

75.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-trifluorometil-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 55.1 (0.55 mmol, 0.15 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.53 mmol, 0.15 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 524.3, [M+H⁺] = 523.2, 262.1.

Ejemplo 56

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-5-trifluorometil-1H-pirimidina-2,4-diona

40.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-trifluorometil-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 55.1 (0.55 mmol, 0.15 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.53 mmol, 0.14 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 498.2, [M+H⁺] = 497.2, 249.1.

Ejemplo 57

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-(o-tolil)-2H-pirimidin-1-il)butil]-piperazin-1-ilo

57.1 2-Cloro-4-(o-tolil)pirimidina

3.10 g de 2-cloro-4-(o-tolil)pirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 de 2,4-dicloropirimidina (13.42 mmol, 2.00 g) y ácido o-toluenoborónico (13.42 mmol, 1.83 g).

ES 2 299 826 T3

57.2 4-(*o*-Tolil)-1H-pirimidin-2-ona

50.0 mg de 4-(*o*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 mediante uso de 2-cloro-4-(*o*-tolil)pirimidina del Ejemplo 57.1 (0.49 mmol, 0.10 g).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 187.1.

57.3 1-(4-Clorobutil)-4-(*o*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona

1.54 g de 1-(4-clorobutil)-4-(*o*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-(*o*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona (7.30 mmol, 1.36 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 279.0, $[M+H]^+$ = 277.0.

57.4 Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-(*o*-tolil)-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-ilo

0.15 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(*o*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 57.3 (0.72 mmol, 0.20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.69 mmol, 0.18 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 503.4, 252.1.

Ejemplo 58

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona

58.1 2-Cloro-4-(*m*-tolil)pirimidina

4.70 g de 2-cloro-4-(*m*-tolil)pirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 al hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina (20.14 mmol, 3.00 g) con ácido 4-*m*-tolilborónico (20.14 mmol, 2.74 g).

58.2 4-(*m*-Tolil)-1H-pirimidin-2-ona

1.34 g de 4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 partiendo de 2-cloro-4-(*m*-tolil)pirimidina del Ejemplo 58.1 (14.66 mmol, 3.00 g).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 187.1.

58.3 1-(4-Clorobutil)-4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona

1.17 g del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona (6.98 mmol, 1.30 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 279.0, $[M+H]^+$ = 277.0;

58.4 1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona

0.12 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 58.3 (0.54 mmol, 0.15 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.40 mmol, 0.14 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 530.3, $[M+H]^+$ = 529.3, 265.1.

Ejemplo 59

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona

0.15 g de 1-[4-[4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(*m*-tolil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 58.3 (0.54 mmol, 0.15 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.49 mmol, 0.13 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 503.4, 252.2.

Ejemplo 60

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-(o-tolil)-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

0.21 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(o-tolil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 57.3 (0.72 mmol, 0.20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.69 mmol, 0.20 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 529.3, 265.1$.

Ejemplo 61

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-il)-1-metilbutil]piperazin-1-io

61.1 *1-(4-Bromopentil)-1H-pirimidina-2,4-diona*

1.07 g del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 6.2 al hacer reaccionar uracil (28.55 mmol, 3.20 g) con 1,4-dibromopentano (29.35 mmol, 6.75 g).

ESI-MS: 263.0, $[M+H^+] = 261.0$.

61.2 *Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-1-metilbutil]piperazin-1-io*

0.10 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-bromopentil)-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 61.1 (1.15 mmol, 0.30 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (1.09 mmol, 0.29 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 444.4, $[M+H^+] = 443.4, 222.1$.

Ejemplo 62

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]pentil]-1H-pirimidina-2,4-diona

0.07 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-bromopentil)-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 61.1 (1.15 mmol, 0.30 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (1.09 mmol, 0.31 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 470.2, $[M+H^+] = 469.2, 235.1$.

Ejemplo 63

(+)-1-[4-[4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]pentil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

Para la resolución de racemato, una solución de cloruro de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[1-metil-4-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)butil]piperazin-1-io del Ejemplo 38 (200 mg) en 3 mL de hexano/isopropanol (9:1 (V/V)) se carga en una columna quiral (DAICEL ChiralPAK AD, longitud: 50 cm, diámetro interno: 5 cm, tamaño de partícula: 20.μm.); eluyente: hexano/etanol/trietilamina (85:15:0.1 (V/V)). 0.08 g del compuesto del título se obtiene después de concentración del filtrado resultante.

ESI-MS: 458.4, $[M+H^+] = 457.4, 229.1$;

α (20°C., c=2 mg/ml, CHCl₃, l=1 dm): +10°.

Ejemplo 64

(-)-1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilbutil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

Para la resolución de racemato, una solución de 1-(4-[4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-2-metilbutil)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (200 mg) del Ejemplo 37 en 3 mL de hexano/isopropanol (9:1 (V/V)) se carga en una columna óptica (DAICEL ChiralPAK AD, longitud: 50 cm, diámetro interno: 5 cm, tamaño de partícula: 20.μm., eluyente: hexano/etanol/trietilamina (85:15:0.1 (V/V)). 0.08 g del compuesto del título se obtiene después de concentración del filtrado resultante.

ESI-MS: $[M+H^+] = 483.3, 242.1$;

α (20°C., c=2 mg/ml, CHCl₃, l=1 dm): -25.5°.

Ejemplo 65

1-(2E)-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilbut-2-enil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

0.16 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (0.60 mmol, 0.08 g) y cloruro de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-(4-cloro-3-metil-but-2-enil)piperazin-1-io (0.60 mmol, 0.22 g; preparado como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 456.4, $[M+H^+] = 455.4$, 228.1.

Ejemplo 66

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-(p-tolil)-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

66.1 2-Cloro-4-(p-tolil)pirimidina

3.19 g de 2-cloro-4-(p-tolil)pirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 al hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina (13.42 mmol, 2.00 g) con ácido p-tolilborónico (13.42 mmol, 1.83 g).

66.2 4-(p-Tolil)-1H-pirimidin-2-ona

1.95 g del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 de 2-cloro-4-(p-tolil)pirimidina (15.59 mmol, 3.19 g) del Ejemplo 66.1.

ESI-MS: $[M+H^+] = 187.1$.

66.3 1-(4-Clorobutil)-4-(p-tolil)-1H-pirimidin-2-ona

2.47 g de 1-(4-clorobutil)-4-(p-tolil)-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-(p-tolil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 66.2 (10.47 mmol, 1.95 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 279.1, $[M+H^+] = 277.0$.

66.4 Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-(p-tolil)-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

0.27 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(p-tolil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 66.3 (0.90 mmol, 0.25 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.81 mmol, 0.23 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 529.3$, 265.1.

Ejemplo 67

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-[4-(2-fluorofenil)-2-oxo-2H-pirimidin-1-il]butil]piperazin-1-io

67.1 2-Cloro-4-(2-fluorofenil)pirimidina

1.10 g de 2-cloro-4-(2-fluorofenil)pirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 al hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina (13.42 mmol, 2.00 g) con ácido 2-fluorofenilborónico (13.42 mmol, 1.88 g).

ESI-MS: 211.1, $[M+H^+] = 209.1$.

67.2 4-(2-Fluorofenil)pirimidin-2-ol

1.10 g de 4-(2-fluorofenil)pirimidin-2-ol se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 de 2-cloro-4-(2-fluorofenil)pirimidina del Ejemplo 67.1 (5.27 mmol, 1.10 g).

ESI-MS: $[M+H^+] = 191.1$.

67.3 1-(4-Clorobutil)-4-(2-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona

0.48 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-(2-fluorofenil)pirimidin-2-ol (5.52 mmol, 1.05 g) del Ejemplo 67.2 con 1-bromo-4-clorobutano.

67.4 *Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-[4-(2-fluorofenil)-2-oxo-2H-pirimidin-1-il]butil]piperazin-1-io*

0.33 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(2-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 67.3 (0.61 mmol, 0.20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.64 mmol, 0.18 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 534.2, $[M+H^+] = 533.3$, 267.1.

Ejemplo 68

(+)-1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilbutil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

Para la resolución de racemato, una solución de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-2-metilbutil)-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona del Ejemplo 37 (200 mg) en 1.5 mL de isopropanol, 1.5 mL de hexano y 80.µL de metanol se carga en una columna quiral (DAICEL ChiralPAK AD, longitud: 50 cm, diámetro interno: 5 cm, tamaño de partícula: 20.µm); eluyente: hexano/etanol/trietilamina (85:15:0.1 (V/V)). 0.08 g del compuesto del título se obtiene después de concentración del filtrado resultante.

ESI-MS: $[M+H^+] = 483.3$, 242.1;

α (20°C., c=2 mg/mL, CHCl₃, l=1 dm): +17°.

Ejemplo 69

1-[4-[4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-metil-1H-pirimidin-2-ona

0.23 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(2-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 67.3 (0.61 mmol, 0.20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.64 mmol, 0.17 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 507.4$, 254.1.

Ejemplo 70

1-[4-[4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilbutil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

7.5 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 37 de 1-[4-[4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-2-metilbut-2-enil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 65 (0.06 mmol, 25.0 mg).

ESI-MS: 458.4, $[M+H^+] = 457.4$, 229.1.

Ejemplo 71

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona

71.1 1-Ciclobutil-3,3-dimetoxipropan-1-ona

11.00 g del compuesto del título se obtienen en analogía con Helv. Chim. Acta 2002, 85, 2926-29 (Ejemplo 6, p. 2928) al hacer reaccionar 1-ciclobutiletanona (152.83 mmol, 15.00 g) con formato de metilo (308.16 mmol, 18.51 g).

71.2 4-Ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona

0.75 g de 4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 8.1 al hacer reaccionar 1-ciclobutil-3,3-dimetoxipropan-1-ona (63.87 mmol, 11.00 g) del Ejemplo 71.1 con urea.

71.3 1-(4-Clorobutil)-4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona

0.38 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.1 al hacer reaccionar 4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 71.2 (4.99 mmol, 0.75 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 243.1 $[M+H^+] = 241.1$.

71.4 1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-butil]-4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona

0.19 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 71.3 (0.75 mmol, 0.18 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.67 mmol, 0.19 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 493.4$, 247.1.

Ejemplo 72

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-{4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxo-2H-pirimidin-1-il]butil}piperazin-1-io

72.1 2-Cloro-4-(3-fluorofenil)pirimidina

1.00 g de 2-cloro-4-(3-fluorofenil)pirimidina se obtiene en analogía al Ejemplo 24.1 al hacer reaccionar 2,4-dicloropirimidina (13.42 mmol, 2.00 g) con ácido 3-fluorofenilborónico (13.42 mmol, 1.88 g).

ESI-MS: 210.9, $[M+H]^+$ = 208.9.

72.2 4-(3-Fluorofenil)pirimidin-2-ol

1.06 g de 4-(3-fluorofenil)pirimidin-2-ol se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 de 2-cloro-4-(3-fluorofenil)pirimidina del Ejemplo 72.1 (4.79 mmol, 1.00 g).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 191.1.

72.3 1-(4-Clorobutil)-4-(3-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona

0.34 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-(3-fluorofenil)pirimidin-2-ol del Ejemplo 72.2 (5.26 mmol, 1.00 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 283.0, $[M+H]^+$ = 281.0.

72.4 Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-{4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxo-2H-pirimidin-1-il]butil}piperazin-1-io

0.11 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(3-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 72.3 (0.61 mmol, 0.17 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.55 mmol, 0.14 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 507.4, 254.2.

Ejemplo 73

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-{4-[4-(3-fluorofenil)-2-oxo-2H-pirimidin-1-il]butil}piperazin-1-io

0.16 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(3-fluorofenil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 72.3 (0.61 mmol, 0.17 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.55 mmol, 0.16 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+Na]^+$ = 555.3, 534.3, $[M+H]^+$ = 533.3, 267.3.

Ejemplo 74

1-{4-[4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona

0.12 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-ciclobutil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 71.3 (0.75 mmol, 0.18 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.67 mmol, 0.18 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 467.4, 234.1.

Ejemplo 75

1-Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-(p-tolil)-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazina

0.18 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-(p-tolil)-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 66.3 (0.90 mmol, 0.25 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.81 mmol, 0.21 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 503.4, 252.1.

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 76

(-)-1-[4-[4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]pentil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

Para la resolución de racemato, una solución de cloruro de 4-(2-terc-butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[1-metil-4-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)butil]piperazin-1-io del Ejemplo 38 (200 mg) en 3 mL de hexano/isopropanol (9:1 (V/V)) se carga en una columna quiral (DAICEL ChiralPAK AD, longitud: 50 cm, diámetro interno: 5 cm, tamaño de partícula: 20.μm.); eluyente: hexano/etanol/trietilamina (85:15:0.1 (V/V)). 0.08 g del compuesto del título se obtiene después de concentración del filtrado resultante.

ESI-MS: 458.4, [M+H⁺] = 457.4, 229.1;

α (20°C., c=2 mg/ml, CHCl₃, l=1 dm): -22°.

Ejemplo 77

Acetato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

65.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 5-cloro-1-(4-clorobutil)-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 52.1 (0.83 mmol, 0.20 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.86 mmol, 0.23 g; preparada como se describe en DE 19735410).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.16 (1H, s), 6.43 (1H, s), 3.69 (2H, t), 3.57 (4H, s br.), 2.46 (2H, t), 2.39 (4H, s br.), 2.30 (2H, t), 1.64 (4H, m), 1.44 (2H, quint.), 1.27 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Ejemplo 78

1-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]butil]-1H-pirimidina-2,4-diona

0.21 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-1H-pirimidina-2,4-diona (preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 7636) (0.74 mmol, 0.15 g) con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (0.66 mmol, 0.15 g).

ESI-MS: 399.0, [M+H⁺] = 397.0.

Ejemplo 79

1-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]butil]-5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona

0.21 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-fluoro-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 16.1 (0.91 mmol, 0.20 g) con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (0.82 mmol, 0.19 g).

ESI-MS: 417.3, [M+H⁺] = 415.3.

Ejemplo 80

1-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]butil]-4-metil-1H-pirimidin-2-ona

70.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-metil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 8.2 (0.37 mmol, 75.0 mg) con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (0.34 mmol, 77.73 mg).

ESI-MS: 397.1, 395.1.

Ejemplo 81

Fumarato de 4-(2,3-Diclorofenil)-1-[4-(2-oxo-4-fenil-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

0.16 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-fenil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 24.3 (0.76 mmol, 0.20 g) con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (0.69 mmol, 0.16 g).

ESI-MS: 459.0, [M+H⁺] = 458.1, 457.1, 229.1.

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 82

1-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]butil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

0.17 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 5.2.1 (0.69 mmol, 0.15 g) con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina (0.62 mmol, 0.14 g).

ESI-MS: 427.15, 425.15.

Ejemplo 83

1-Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(5-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazina

83.1 *1-(4-Clorobutil)-5-etil-1H-pirimidina-2,4-diona*

0.21 g de 1-(4-clorobutil)-5-etil-1H-pirimidina-2,4-diona se obtiene en analogía al Ejemplo 18.1 al hacer reaccionar 5-etil-1H-pirimidina-2,4-diona (6.42 mmol, 0.90 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 233.1, $[M+H^+] = 231.1$.

83.2 *1-fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(5-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazina*

0.14 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-etil-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 83.1 (0.35 mmol, 0.08 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.36 mmol, 0.11 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 484.2, $[M+H^+] = 483.3$, 242.1.

Ejemplo 84

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(5-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-ilo

0.07 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-Clorobutil)-5-etil-1H-pirimidina-2,4-diona del Ejemplo 83.1 (0.35 mmol, 0.08 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.36 mmol, 0.10 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 458.4, $[M+H^+] = 457.4$, 229.1.

Ejemplo 85

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-etoxi-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-ilo

85.1 *1-(4-Clorobutil)-4-etoxi-1H-pirimidin-2-ona*

0.21 g de 1-(4-clorobutil)-4-etoxi-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.1 al hacer reaccionar 4-etoxi-1H-pirimidin-2-ona (4.17 mmol, 0.59 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: $[M+K^+] = 269.0$, 233.1, 232.1, $[M+H^+] = 231.1$.

85.2 *Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-etoxi-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-ilo*

0.13 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-etoxi-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 85.1 (0.56 mmol, 0.13 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.57 mmol, 0.17 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+K^+] = 521.3$, $[M+H^+] = 484.2$, 483.3.

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 86

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-etoxi-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

- 5 0.14 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-etoxi-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 85.1 (0.56 mmol, 0.13 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.57 mmol, 0.15 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+Na^+] = 495.2, 459.4, 458.4, [M+H^+] = 457.4$.

10

Ejemplo 87

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-tiofen-2-il-1H-pirimidin-2-ona

15

87.1 2-Cloro-4-tiofen-2-ilpirimidina

5.16 g de 2-Cloro-4-tiofen-2-ilpirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 al hacer reaccionar 2,4-dicloro-pirimidina (33.56 mmol, 5.00 g) con ácido tiofeno-2-borónico (33.56 mmol, 4.29 g).

20

ESI-MS: $[M+H^+] = 196.9$.

87.2 4-Tiofen-2-ilpirimidin-2-ol

25

5.40 g de 4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ol se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 de 2-Cloro-4-tiofen-2-ilpirimidina del Ejemplo 87.1 (26.24 mmol, 5.16 g).

ESI-MS: $[M+H^+] = 179.1$.

87.3 1-(4-Clorobutil)-4-tiofen-2-il-1H-pirimidin-2-ona

30

4.48 g de 1-(4-Clorobutil)-4-tiofen-2-il-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-tiofen-2-ilpirimidin-2-ol del Ejemplo 87.2 (16.83 mmol, 3.00 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: $[M+H^+] = 269.0$.

35

87.4 1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-tiofen-2-il-1H-pirimidin-2-ona

40

0.21 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-tiofen-2-il-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 87.3 (1.86 mmol, 0.50 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (1.87 mmol, 0.49 g; preparada como se describe en DE 19735410).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm: 8.22 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.41 (1H, s), 3.87 (2H, t), 3.57 (4H, s br.), 2.45 (2H, t), 2.39 (4H, s br.), 2.34 (2H, t), 1.76-1.55 (4H, m), 1.46 (2H, quint.), 1.25 (9H, s), 0.89 (3H, t).

45

Ejemplo 88

1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-tiofen-2-il-1H-pirimidin-2-ona

50

0.21 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-tiofen-2-il-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 87.3 (1.86 mmol, 0.50 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (1.87 mmol, 0.54 g; preparada como se describe en DE 19735410).

55

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm: 8.23 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.02 (2H, s), 3.87 (2H, t), 3.70 (4H, s br.), 2.41 (4H, s br.), 2.33 (2H, t), 1.74 (2H, quint.), 1.44 (2H, quint.), 1.28 (9H, s).

Ejemplo 89

Fumarato de 1-[4-(4-Azetidin-1-il-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]-4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-io

60

89.1 1-{4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-butil}-4-tioxo-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona

65

El compuesto del título se obtiene en la forma descrita en J. Med. Chem. 1984, 27, 1470-80, p. 1478, Ejemplo 8b, partiendo de 1-(4-{4-[2-terc-butil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}butil)-4-hidroxipirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 13.

ES 2 299 826 T3

89.2 *Fumarato de 1-[4-(4-Azetidin-1-il-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]-4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-io*

0.07 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 48 al hacer reaccionar 1-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-tioxo-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona (0.21 mmol, 0.12 g) con azetidina (5.25 mmol, 0.30 g).

ESI-MS: $[M+K^+] = 532.3$, 495.2 , $[M+H^+] = 494.2$.

Ejemplo 90

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-pirrolidin-1-il-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

0.05 g del compuesto del título se obtiene en analogía con 48 al hacer reaccionar 1-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-tioxo-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 89.1 (0.21 mmol, 0.12 g) con pirrolidina (5.20 mmol, 0.37 g).

ESI-MS: $[M+H^+] = 508.3$, 254.6 .

Ejemplo 91

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-piperidin-1-il-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

0.06 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 48 al hacer reaccionar 1-{4-[4-(2-terc-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil}-4-tioxo-3,4-dihidro-1H-pirimidin-2-ona (0.21 mmol, 0.12 g) con piperidina (5.05 mmol, 0.43 g).

ESI-MS: $[M+Na^+] = 544.3$, 523.3 , $[M+H^+] = 522.3$, 261.6 .

Ejemplo 92

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-tiofen-3-il-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

92.1 *2-Cloro-4-tiofen-3-ilpirimidina*

1.25 g de 2-cloro-4-tiofen-3-ilpirimidina se obtienen en analogía al Ejemplo 24.1 al hacer reaccionar 2,4-dicloro-pirimidina (7.82 mmol, 1.16 g) con ácido tiofeno-3-borónico (7.82 mmol, 1.00 g).

ESI-MS: $[M+H^+] = 196.9$.

92.2 *4-Tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona*

1.30 g de 4-tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 24.2 de 2-cloro-4-tiofen-3-ilpirimidina del Ejemplo 92.1 (5.26 mmol, 1.15 g).

ESI-MS: $[M+H^+] = 179.1$.

92.3 *1-(4-Clorobutil)-4-tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona*

0.25 g de 1-(4-clorobutil)-4-tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 24.3 al hacer reaccionar 4-tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 92.2 (5.81 mmol, 1.15 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: $[M+H^+] = 269.0$.

92.4 *Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(2-oxo-4-tiofen-3-il-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io*

0.12 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 92.3 (0.37 mmol, 0.11 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.38 mmol, 0.11 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: 522.2 , $[M+H^+] = 521.3$, 261.1 .

Ejemplo 93

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-4-tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona

- 5 0.08 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-tiofen-3-il-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 92.3 (0.40 mmol, 0.12 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.42 mmol, 0.11 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 495.4, 248.1$.

10

Ejemplo 94

15 *Acetato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-ciclopropil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io*

94.1 *1-Ciclopropil-3,3-dimetoxipropan-1-ona*

- 20 6.50 g de 1-ciclopropil-3,3-dimetoxipropan-1-ona se obtienen en analogía con Helv. Chim. Acta 2002, 85, 2926-29 (Ejemplo 6, p. 2928) al hacer reaccionar 1-ciclopropil metil cetona (149.79 mmol, 12.60 g) con formato de metilo (300.0 mmol, 18.02 g).

94.2 *4-Ciclopropil-1H-pirimidin-2-ona*

- 25 0.11 g de 4-ciclopropil-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 8.1 de 1-ciclopropil-3,3-dimetoxipropan-1-ona del Ejemplo 94.1 (12.64 mmol, 2.00 g) con urea.

94.3 *1-(4-Clorobutil)-4-ciclopropil-1H-pirimidin-2-ona*

- 30 0.05 g de 1-(4-clorobutil)-4-ciclopropil-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.1 al hacer reaccionar 4-ciclopropil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 94.2 (0.81 mmol, 0.11 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

94.4 *Acetato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-ciclopropil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io*

35

0.02 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-ciclopropil-1H-pirimidin-2-ona (0.22 mmol, 50.0 mg) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.21 mmol, 0.06 g; preparada como se describe en DE 19735410).

- 40 ESI-MS: $[M+Na^+] = 501.2, 480.2, [M+H^+] = 479.2, 240.1$.

Ejemplo 95

45 *Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-etil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io*

95.1 *1,1-Dimetoxipentan-3-ona*

- 50 6.60 g de 1,1-dimetoxipentan-3-ona se obtienen en analogía con Helv. Chim. Acta 2002, 85, 2926-29 (Ejemplo 6, p. 2928) al hacer reaccionar etil metil cetona (161.98 mmol, 11.68 g) con formato de metilo (324.66 mmol, 19.50 g).

95.2 *4-Etil-1H-pirimidin-2-ona*

- 55 2.90 g de 4-etil-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 8.1 al hacer reaccionar 1,1-dimetoxipentan-3-ona del Ejemplo 95.1 (29.55 mmol, 4.80 g) con urea.

ESI-MS: $[M+H^+] = 125.1$.

95.3 *1-(4-Clorobutil)-4-etil-1H-pirimidin-2-ona*

60

0.22 g de 1-(4-clorobutil)-4-etil-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.1 al hacer reaccionar 4-etil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 95.2 (23.36 mmol, 2.90 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: $[M+H^+] = 215.1$.

65

ES 2 299 826 T3

95.4 *Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-etil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io*

0.09 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-etil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 95.3 (0.47 mmol, 0.10 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.47 mmol, 0.14 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 467.3, 234.1.

Ejemplo 96

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-etil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

12.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-etil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 95.3 (0.33 mmol, 0.07 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.34 mmol, 0.09 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 441.4, 221.1.

Ejemplo 97

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-isopropil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

97.1 *1,1-Dimetoxi-4-metilpentan-3-ona*

7.80 g del compuesto del título se obtienen en analogía con Helv. Chim. Acta 2002, 85, 2926-29 (Ejemplo 6, p. 2928) al hacer reaccionar 3-metilbutan-2-ona (186.68 mmol, 16.08 g) con formato de metilo (373.04 mmol, 22.40 g).

97.2 *4-Isopropil-1H-pirimidin-2-ona*

3.30 g de 4-isopropil-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía al Ejemplo 8.1 de 1,1-dimetoxi-4-metilpentan-3-ona del Ejemplo 97.1 (43.69 mmol, 7.00 g) con urea.

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 139.1.

97.3 *1-(4-Clorobutil)-4-isopropil-1H-pirimidin-2-ona*

0.90 g de 1-(4-clorobutil)-4-isopropil-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.1 al hacer reaccionar 4-isopropil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 97.2 (14.47 mmol, 2.00 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 231.1, $[M+H]^+$ = 229.1.

97.4 *Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-isopropil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io*

0.27 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-isopropil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 97.3 (1.09 mmol, 0.25 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (1.09 mmol, 0.32 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 481.2, 241.1.

Ejemplo 98

1-Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-isopropil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazina

0.35 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-isopropil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 97.3 (1.09 mmol, 0.25 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (1.11 mmol, 0.29 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H]^+$ = 455.4, 228.1.

Ejemplo 99

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-ciclohexil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

99.1 1-Ciclohexil-3,3-dimetoxipropan-1-ona

1.50 g del compuesto del título se obtienen en analogía con Helv. Chim. Acta 2002, 85, 2926-29 (Ejemplo 6, p. 2928) al hacer reaccionar 1-ciclohexiletanona (150.55 mmol, 19.00 g) con formato de metilo (300.05 mmol, 18.02 g).

99.2 4-ciclohexil-1H-pirimidin-2-ona

0.62 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 8.1 al hacer reaccionar 1-ciclohexil-3,3-dimetoxipropan-1-ona del Ejemplo 99.1 (6.99 mmol, 1.40 g) con urea.

ESI-MS: $[M+H^+] = 179.1$.

99.3 1-(4-Clorobutil)-4-ciclohexil-1H-pirimidin-2-ona

0.65 g de 1-(4-clorobutil)-4-ciclohexil-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.1 al hacer reaccionar 4-ciclohexil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 99.2 (2.55 mmol, 0.46 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: 271.1, $[M+H^+] = 269.1$.

99.4 Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-ciclohexil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

0.40 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-ciclohexil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 99.3 (1.12 mmol, 0.30 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (1.14 mmol, 0.33 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 521.3, 261.1$.

Ejemplo 100

Fumarato de 4-(2-terc-Butil-6-propilpirimidin-4-il)-1-[4-(4-ciclohexil-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-io

0.23 g del compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-ciclohexil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 99.3 (0.82 mmol, 0.22 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-propilpirimidina (0.82 mmol, 0.22 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 495.4, 248.3$.

Ejemplo 101

1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]butil]-5-fenil-1H-pirimidin-2-ona

101.1 5-Fenil-1H-pirimidin-2-ona

40.0 mg de 5-fenil-1H-pirimidin-2-ona se obtienen en analogía con el método en Tetrahedron 1997, 53, 14437-50 de 5-bromo-1H-pirimidin-2-ona (2.29 mmol, 0.40 g).

ESI-MS: $[M+H^+] = 173.1$.

101.2 1-(4-Clorobutil)-5-Fenil-1H-pirimidin-2-ona

0.03 g de 1-(4-clorobutil)-5-Fenil-1H-pirimidin-2-ona se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.1 al hacer reaccionar 5-Fenil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 101.1 (0.23 mmol, 0.04 g) con 1-bromo-4-clorobutano.

ESI-MS: $[M+H^+] = 263.1$.

101.3 1-[4-[4-(2-terc-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]-butil]-5-fenil-1H-pirimidin-2-ona

8.0 mg del compuesto del título se obtienen en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-5-Fenil-1H-pirimidin-2-ona del Ejemplo 101.3 (0.10 mmol, 0.03 g) con 2-terc-butil-4-piperazin-1-il-6-trifluorometilpirimidina (0.09 mmol, 0.03 g; preparada como se describe en DE 19735410).

ESI-MS: $[M+H^+] = 515.3, 258.2$.

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 102

1-{4-[4-(3,4-Dimetoxifenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

5 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3,4-dimetoxifenil)-piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 403.2$.

10 Ejemplo 103

1-{4-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

15 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2-fluorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 361.1$.

20 Ejemplo 104

1-{4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

25 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(4-fluorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 361.0$.

30 Ejemplo 105

1-{4-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

35 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2-metoxifenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 373.0$.

40 Ejemplo 106

1-{4-[4-(4-Metoxifenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

45 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(4-metoxifenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 373.1$.

50 Ejemplo 107

1-{4-[4-(2-Etoxifenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

55 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2-etoxifenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 387.0, 234.9$.

Ejemplo 108

60 *2-{4-[4-(5-Metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-il}nicotinonitrilo*

El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 2-piperazin-1-ilnicotinonitrilo.

65 ESI-MS: $[2M+H^+] = 737.2, [M+H^+] = 369.1$.

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 109

1-{4-[4-(2,4-Dimetoxifenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 5 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2,4-dimetoxifenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 403.2$.

10

Ejemplo 110

1-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 15 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3,4-difluorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[2M+H^+] = 757.1$, $[M+H^+] = 379.0$.

20

Ejemplo 111

5-Metil-1-{4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butil}-1H-pirimidina-2,4-diona

- 25 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(o-tolil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 357.1$.

30

Ejemplo 112

5-Metil-1-{4-[4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]butil}-1H-pirimidina-2,4-diona

- 35 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(6-metilpiridin-2-il)piperazina.

ESI-MS: $[2M+H^+] = 715.2$, $[M+H^+] = 358.0$, 134.9 .

40

Ejemplo 113

1-{4-[4-(2,5-Dimetoxifenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 45 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2,5-dimetoxifenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 417.2$, 264.9 , 151.2 .

50

Ejemplo 114

5-Metil-1-{4-[4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]butil}-1H-pirimidina-2,4-diona

- 55 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-Clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3-metilpiridin-2-il)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 358.1$.

60

Ejemplo 115

5-Metil-1-{4-[4-(4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]butil}-1H-pirimidina-2,4-diona

- 65 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(4-metilpiridin-2-il)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 358.0$, 134.9 .

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 116

4-{4-[4-(5-Metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-il}benzonitrilo

- 5 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 4-piperazin-1-ilbenzonitrilo.

ESI-MS: $[2M+H^+] = 735.1$, $[M+H^+] = 368.1$.

10

Ejemplo 117

1-{4-[4-(5-Cloro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidine-2,4-diona

- 15 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(5-Cloro-2-metoxifenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 407.0$, 226.8 .

20

Ejemplo 118

1-{4-[4-(4-terc-Butilfenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 25 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(4-terc-butilfenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 399.3$, 218.9 .

30

Ejemplo 119

1-{4-[4-(3,5-Diclorofenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 35 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3,5-diclorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 411.2$, 230.8 .

40

Ejemplo 120

2-{4-[4-(5-Metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)butil]piperazin-1-il}benzonitrilo

- 45 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 2-(piperazin-1-il)benzonitrilo.

ESI-MS: $[M+H^+] = 368.1$, 187.9 .

50

Ejemplo 121

1-{4-[4-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1-H-pirimidina-2,4-diona

- 55 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 445.0$, 403.0 , 292.8 , 264.8 .

60

Ejemplo 122

1-{4-[4-(2,6-Dimetilfenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 65 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2,6-dimetilfenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 371.0$, 190.9 , 147.9 .

Ejemplo 123

1-{4-[4-(2,4-Diclorofenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 5 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2,4-diclorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 411.0, 230.8, 187.7.$

10

Ejemplo 124

5-Metil-1-{4-[4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]butil}-1H-pirimidina-2,4-diona

- 15 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 412.2, 259.9, 231.8, 188.8.$

20

Ejemplo 125

1-{4-[4-(3,5-Bis -trifluorometilfenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 25 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3,5-bis -trifluorometilfenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 479.0, 340.2, 298.8.$

30

Ejemplo 126

5-Metil-1-{4-[4-(p-tolil)piperazin-1-il]butil}-1H-pirimidina-2,4-diona

- 35 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(p-tolil)piperazina (1-(4-metilfenil)piperazina).

ESI-MS: $[M+H^+] = 357.0, 204.9, 176.9.$

40

Ejemplo 127

1-{4-[4-(2-Clorofenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 45 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2-clorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 376.9, 196.8.$

50

Ejemplo 128

1-{4-[4-(2,3-Dimetilfenil)piperazin-1-il]butil}-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 55 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2,3-dimetilfenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 371.0, 190.9.$

60

Ejemplo 129

5-Metil-1-{4-[4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]butil}-1H-pirimidina-2,4-diona

- 65 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 411.1, 271.9, 230.8.$

ES 2 299 826 T3

Ejemplo 130

1-[4-[4-(4-Clorofenil)piperazin-1-il]butil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 5 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(4-clorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 376.9, 196.8, 153.8$.

10

Ejemplo 131

1-[4-[4-(2,4-Difluorofenil)piperazin-1-il]butil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 15 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2,4-difluorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 379.0, 198.9$.

20 Ejemplo 132

1-[4-[4-(3,5-Dimetilfenil)piperazin-1-il]butil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 25 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3,5-dimetilfenil)piperazina.

ESI-MS: $[2M+H^+] = 741.2, [M-H^+] = 371.0, 190.9, 147.9$.

30 Ejemplo 133

1-[4-[4-(4-Cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il]butil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 35 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 395.0, 214.8$.

40 Ejemplo 134

1-[4-[4-(3,5-Dimetoxifenil)piperazin-1-il]butil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 45 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(3,5-dimetoxifenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 403.2, 222.9$.

50 Ejemplo 135

1-[4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]butil]-5-metil-1H-pirimidina-2,4-diona

- 55 El compuesto del título se obtiene en analogía al Ejemplo 5.2.2 al hacer reaccionar 1-(4-clorobutil)-4-hidroxi-5-metilpirimidin-2(1H)-ona con 1-(2,3-diclorofenil)piperazina.

ESI-MS: $[M+H^+] = 410.9, 230.8$.

Ejemplos de formas de administración farmacéuticos

60

A) Tabletas

Las tabletas de la siguiente composición se comprimen en una prensa para tabletas en una forma convencional:

65

40 mg de sustancia de ejemplo 2

120 mg de almidón de maíz

13.5 mg de gelatina

45 mg de lactosa 2.25 mg de Aerosil(R) (Sílice química puro en distribución sub-microscópicamente fina)

5 6.75 mg de almidón de papa (como 6% de pasta de resistencia)

B) *Grageas*

10 20 mg de sustancia de ejemplo 2

60 mg de composición de núcleo

15 70 mg de composición que contiene azúcar.

La composición consiste de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40 de copolímero. La composición que contiene azúcar consiste de 5 partes de sacarosa, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Los comprimidos recubiertos con azúcar producidos de esta forma se proporcionan posteriormente con un recubrimiento gastroresistente.

20 *Investigaciones biológicas-estudios de unión de receptor*

La sustancia a ser probada se disuelve en metanol/Cremofor.[®] (BASF-AG) o en sulfóxido de dimetilo y luego diluido con agua a la concentración deseada.

25 *Receptor D₃ de dopamina*

La mezcla (0.250 ml) se compone de membranas de ~10⁶ células de HEK-293 con receptores D₃ de dopamina humana expresados de forma estable, 0.1 nM [¹²⁵I]-yodosulfuro y amortiguador de incubación (unión total) o con sustancia de prueba adicional (gráfica de inhibición) o 1 μM de espiperona (unión no específica). Se llevan a cabo mezclas por triplicado.

El amortiguador de incubación contiene 50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ y 0.1% de albúmina de suero bovino, 10 .mu.M de quinolona, 0.1% de ácido ascórbico (fresco preparado cada día): el amortiguador se ajusta a pH 7.4 con HCl.

Receptor D₂L De dopamina

La mezcla (1 ml) se compone de membranas de aproximadamente 10⁶ células HEK-293 con receptores D₂L de dopamina humana expresados de forma estable (isoforma larga) y 0.01 nM de amortiguador de incubación y [¹²⁵I]-yodospiperona (unión total) o con sustancia de prueba adicional (gráfica de inhibición) o 1 μM de haloperidol (unión no específica). Se llevan a cabo mezclas por triplicado.

El amortiguador de incubación contiene 50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ y 0.1% de albúmina de suero bovino. El amortiguador se ajusta a pH 7.4 con HCl.

Medición y evaluación

Después de incubación a 25°C durante 60 minutos, las mezclas se filtran bajo vacío a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B utilizando un cosechador celular. Los filtros se transfieren mediante un sistema de transferencia de filtro en frascos de centelleo. Después de la adición de 4 ml de Ultima Gold[®] (Packard), las muestras se agitan durante una hora y luego se calcula la radiactividad en un contador beta (Packard, Tricarb 2000 o 2200CA). Los valores cp se convierten en dpm por medio de series de apagado estándar con la ayuda del programa de propiedad del instrumento.

La evaluación de las gráficas de inhibición tiene lugar mediante análisis de regresión no lineal iterativas utilizando el sistema de análisis estadístico (SAS) similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

En estos ensayos, los compuestos de la invención muestran muy buen afinidad para el receptor D₃ (<100 nM, frecuentemente <50 nM) y unión selectiva al receptor D₃. Los resultados de los ensayos de unión se indican en la Tabla 2.

ES 2 299 826 T3

TABLA 2

Ejemplo	$K_i (D_3)$	Selectividad D_3 vs. D_2L^*
2	3,23	88
5	1,30	246
6	31,2	35
8	4,4	71
9	0,74	53
10	1,75	97
11	3,14	65
12	3,44	63
13	1,88	104
14	2,62	82
15	14,5	64
16	2,99	201
17	0,71	134
18	4,78	99
19	1,44	96
20	1,87	108
21	1,94	96
22	1,16	77

ES 2 299 826 T3

TABLA 2 (continuación)

Ejemplo	K _i (D ₃)	Selectividad D ₃ vs. D ₂ L*
23	1,51	63
24	1,38	122
25	10,40	34
26	8,10	55
27	11,8	52
29	7,64	67
33	0,70	42
35	4,96	116
36	3,82	209
37	3,24	126
38	5,33	103
39	6,09	66
40	2,12	67
41	5,78	62
44	0,63	158
45	4,99	37
46	5,41	43
47	4,87	51
49	0,54	86
50	0,72	77
52	2,28	97
53	2,32	56
54	9,25	52
55	5,44	119
56	1,02	134
57	0,96	111
59	1,80	44
60	4,33	91
61	5,84	28
62	11,0	49
63	2,97	65
64	2,57	57
65	3,31	62
66	13,5	37

ES 2 299 826 T3

TABLA 2 (continuación)

Ejemplo	K _i (D ₃)	Selectividad D ₃ vs. D ₂ L*
67	10,1	39
69	1,80	54
70	10,0	30
71	7,44	37
72	1,49	54
73	9,30	31
74	1,52	53
75	2,30	80
76	3,03	103
77	0,74	150
78	0,32	48
79	0,86	30
81	2,56	94
82	0,31	54
83	1,66	89
84	0,75	63
85	7,36	35
86	2,44	43
87	0,97	31
92	4,56	31
93	0,65	40
94	4,28	36
95	6,53	45
97	4,26	58
98	1,62	59
99	4,82	57
100	1,38	51
111	6,80	30
119	0,46	65
125	6,8	63
127	1,5	45
128	2,4	55
129	1,3	48

TABLA 2 (continuación)

Ejemplo	K _i (D ₃)	Selectividad D ₃ vs. D ₂ L*
131	25,7	30
132	5,5	34
134	13,1	55
135	0,27	87
* K _i (D ₃)/K _i (D ₂ L)		

Inhibición de respiración mitocondrial

La inhibición de la respiración mitocondrial de los compuestos de la invención se comprobó al determinar el consumo de oxígeno de la mitocondria asociada con la producción de ATP en una forma conocida *per se* (ver Donnelly *et al.* Arch. Toxicol. 1994. 68. p. 110. Wong *et al.* Toxicol. Lett. 2000.116(3). p. 171-81. Devi *et al.* Life Sci. 1997. 60 (11). p. 849-55).

La investigación se lleva a cabo utilizando el instrumento de medición Strathkelvin para determinar el O₂ disuelto, utilizando el software de análisis y registro que pertenece a este.

Para este propósito, inicialmente los electrodos de O₂ del instrumento de medición se equilibran en amortiguador de Hudson (140 mM KCl/5 mM KH₂PO₄/20 mM MOPS/pH=7.2) y luego con solución de sulfito de sodio acuoso (20 g/l). Los electrodos se enjuagan con agua (doble destilado) después de equilibrio antes de cada medición.

En un frasco de reacción con 6 cámaras separadas, cada una equipada con barras de agitación magnética y termo establecidas a 37°C, 1.4 ml de amortiguador de Hudson y luego 7.5 µl de una solución de la sustancia activa en sulfóxido de dimetilo (normalmente en un rango de concentración de 0.8 a 40 mM) se colocan en las cámaras 2 a 6 de el recipiente de investigación, y 7.5 µl de DMSO sin sustancia activa se colocan dentro de la cámara 1. Una suspensión de mitocondrio funcional aislado fresco se coloca en cada cámara en una cantidad de 1.5 mg de proteína total (por cámara). El electrodo se inserta dentro de la cámara respectiva, los electrodos se les permite equilibrar durante 30-60 s, y luego 25 µL de solución de ácido succínico (300 mM) se agregan y se equilibra durante 60-120 s. 2 µL de solución de difosfato de adenosina (200 mM) se agregan a este y se equilibran durante algunos minutos, y luego 1 µL de solución de 2,4-dinitrofenol (300 mM) se agrega en por lo menos un minuto adicional y se le permite elapsar. Luego se registra la concentración de oxígeno. La concentración necesaria para inhibir la toma de oxígeno (valor IC₅₀) se comprueba de este.

Los compuestos de la invención inhiben la respiración mitocondrial solo en una alta concentración ordinariamente por encima de 50 µM, en particular >100 µM (valores IC₅₀) y específicamente >200 µM.

Investigación de la unión de proteína no selectiva

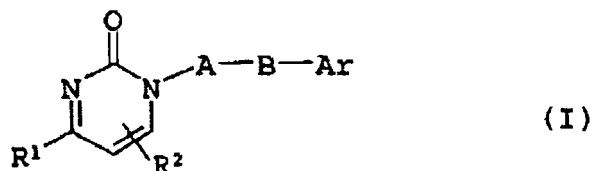
Dos concentraciones de la sustancia a ser probada en plasma se investigan. 100 µl de solución madre (1 mg/ml) se colocan en 4.9 ml de plasma para la concentración de 20 000 ng/ml, y 25 µl de solución madre en 4.975 ml de plasma para la concentración 5000 ng/ml. En cada caso, porciones de 1ml de plasma se ponen en cada concentración y se pesan en tubos de ultra centrifugación para una determinación por triplicado, y se centrifugan en 80 000 X g y 15°C. durante 18 h. 5 muestras de cada 100 µl del supernadante respectivo se toman directamente de la superficie de cada tubo, se pipetea en tubos Eppendorf, se mezcla con 100 µl de mezcla de acetonitrilo/Agua (1:1) y se congela a -20°C. hasta que se analiza. Los 500 µl restantes de plasma con el glóbulo se ponen en 500 µl de mezcla de acetonitrilo/agua (1:1) y se congelan hasta que se analizan.

El análisis tiene lugar por LC/MS/MS. Para la evaluación, las concentraciones de las primeras dos X de 100 µl de supernadante de plasma se relacionan con la concentración total recuperada.

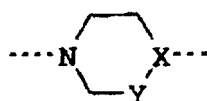
Los compuestos de esta invención se distinguen por una unión de proteína comparativamente baja. Por lo tanto ellas muestran una mayor concentración libre en el plasma y muestran mejor tolerabilidad debido a un nivel de plasma más uniforme (menos liberación de unión de proteína de plasma, por ejemplo a través de actividad física o de interacción con medicamentos).

REIVINDICACIONES

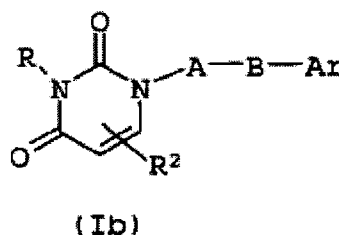
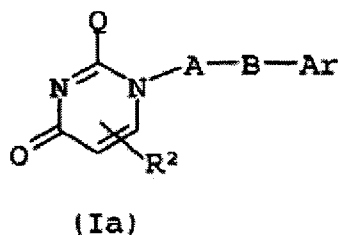
1. Compuestos Pirimidin-2-ona de la fórmula general I



en la que A es $(CH_2)_n$, en la que n es 4, 5 o 6, o es $\text{trans-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$, $\text{trans-CH}_2\text{-C(CH}_2\text{)=CH-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{)-}$; B es un radical de la fórmula:

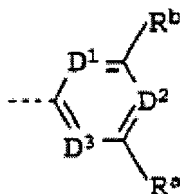


en la que X es CH o N, y Y es CH_2 o CH_2CH_2 , o X-Y juntos pueden ser también $C=CH$, $C=CH-CH_2$ o $CH-CH=CH$, R^1 se selecciona de OR^{3a} , NR_4R_5 , SR_6 , C3-C6-cicloalquilo, alquilo C1-C4 que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C1-C4, halógeno o fenilo, heterociclilo aromático de 5-o 6-miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que puede ser sustituido por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, NR_4R_5 , CN, OH, fluoroalquilo C1-C2 o halógeno, y fenilo que se puede sustituir por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente de un otro de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, NR_4R_5 , OH, CN, fluoroalquilo C1-C2 o halógeno, R^2 se selecciona de H, alquilo C1-C4, fluoroalquilo C1-C2, halógeno y ciano, Ar es un radical aromático que se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidinilo y triazinilo, en donde el radical aromático puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C1-C6 que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C1-C4, halógeno o fenilo, o alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6, bicicloalquilo C5-C10, trícicloalquilo C6-C10, en donde los últimos tres grupos mencionado puede ser opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C1-C4, o halógeno, CN, OR^{3c} , NR_4R_5 , NO_2 , SR_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_4R_5$, $COOR_7$, COR_8 , heterociclo de 5-o 6-miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo opcionalmente tienen uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente de otro de alquilo C1-C4o, alcoxi C1-C4, NR_4R_5 , CN, fluoroalquilo C1-C2 y halógeno, y en donde 2 sustituyentes unidos a los átomos de C adyacentes del radical aromático pueden juntos ser alquilenilo C3- o C4, o pueden juntos con los átomos C a los que ellos están unidos ser un carbociclo de 5 o 6-miembros insaturado o fusionado o un heterociclo de 5-o 6-miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros en el anillo, R^3 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son independientemente uno del otro H, alquilo C1-C6 que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C1-C4 o fenilo, o haloalquilo C1-C6 o fenilo, en donde R_5 puede también ser un grupo COR_9 en donde R_9 es hidrógeno, alquilo C1-C4 o fenilo que es opcionalmente sustituido por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, NR_4R_5 , CN, fluoroalquilo C1-C2 o halógeno, en donde R_4 con R_5 pueden también formar junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos un heterociclo saturado o insaturado de 4-, 5- o 6-miembros que pueden opcionalmente tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{10} como miembro en el anillo, en donde R^{10} es hidrógeno o alquilo C1-C4, y en donde el heterociclo puede llevar opcionalmente 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C1-C4, y los derivados y tautómeros de las fórmulas Ia o Ib



en la que R es hidrógeno o alquilo C1-C4, y Q es halógeno o un grupo OR^{3d} , y A, B, Ar y R^2 tienen los mismos significados anteriormente mencionados y las sales toleradas fisiológicamente de estos compuestos.

2. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 1, en la que Ar se selecciona de un radical de la fórmula general:



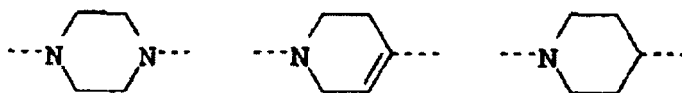
en la que por lo menos una de las variables D1 a D3 es N y las otras variables D1 a D3 son CH, y Ra y Rb tienen independientemente uno de otro los siguientes significados: OR³c, NR₄R₅, CN, alquilo C1-C6 que es opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C1-C4, halógeno o fenilo, o alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C6, bicicloalquilo C5-C10, tricloalquilo C6-C10, en donde los últimos tres grupos mencionados se pueden sustituir opcionalmente por halógeno o alquilo C1-C4, o halógeno, CN, alcoxi C1-C4, heterociclilo de 5- o 6-miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y fenilo, en donde fenilo y heterociclilo opcionalmente tienen uno o dos sustituyentes que se seleccionan independientemente uno de otro de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, NR₄R₅, CN, fluoroalquilo C1-C2 o halógeno.

3. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 2, en la que Ra es alquilo C1-C6 y Rb se selecciona de alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6 y fluoroalquilo C1-C2.

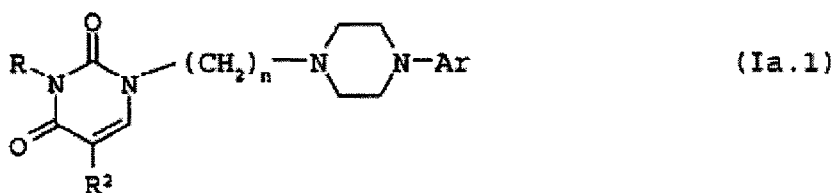
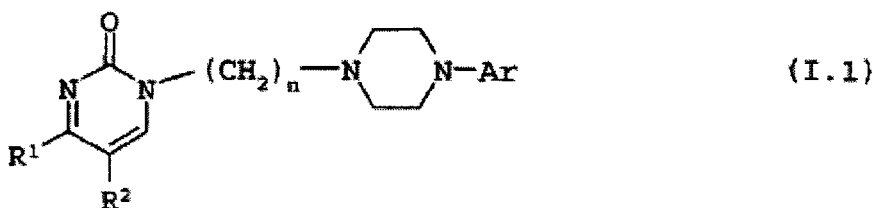
4. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que R¹ es OR³a, en particular OH.

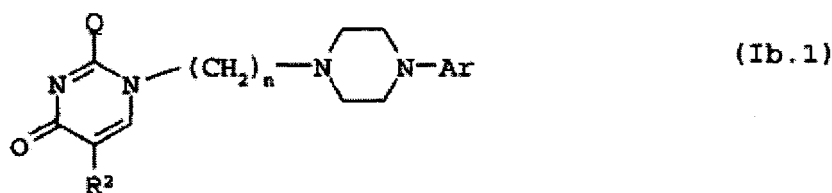
5. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que A es un grupo de la fórmula -(CH₂)_n- en la que n es 4.

6. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que B en la fórmula I se selecciona de radicales bivalentes de las fórmulas generales:



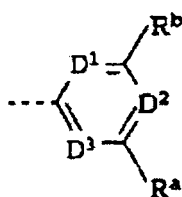
7. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 1 de la fórmula general I.1





en la que Ar, R¹ y R² tienen los mismos significados establecidos en la reivindicación 1, n es 4, 5 o 6, y los derivados y tautómeros de las fórmulas Ia.1 o Ib.1 en la que R es hidrógeno o alquilo C1-C4, y Q es halógeno o un grupo OR^{3d}, y n, Ar, R² y R^{3d} tienen los significados mencionados para la fórmula I en la reivindicación 1, y las sales de adición ácida toleradas fisiológicamente de estos compuestos.

8. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 7, en la que Ar se selecciona de un radical de la fórmula general:



en la que por lo menos una de las variables D1 a D3 es N y las otras variables D1 a D3 son CH, R^b es alquilo C1-C6, y R^a se selecciona de alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6y fluoroalquilo C1-C2.

9. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 8, en la que D1 y D2 son N y D3 es CH.

10. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 9, en la que R¹ se selecciona de alquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, OR^{3a}, en la que R^{3a} tiene los significados anteriormente mencionados, y fenilo que se puede sustituir por uno o dos radicales que se seleccionan independientemente de un otro de alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, OH, CN, fluoroalquilo C1-C2 o halógeno.

11. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 10, en la que R¹ es OR^{3a} y en particular OH.

12. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 10, en la que R¹ es alquilo C1-C4 y en particular metilo.

13. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con una de las reivindicaciones 7 a 12, en la que n es 4.

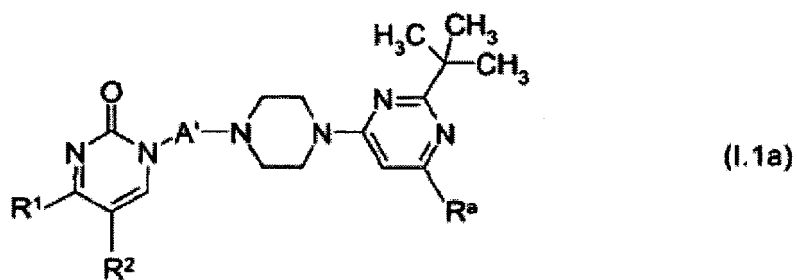
14. Las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13 o 18 y/o la sal de adición de ácida de este, si es apropiado junto con portadores y excipientes fisiológicamente aceptables.

15. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13 o 18 y de las sales de adición ácida fisiológicamente aceptables de estos para producir una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos que responde a la influencia por los ligandos del receptor de dopamina D3.

16. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13 o 18 y de las sales de adición ácida fisiológicamente aceptables de estos para producir una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

17. Uso de acuerdo con reivindicación 16 para el tratamiento de esquizofrenia y/o depresión.

18. Los compuestos pirimidinona de acuerdo con reivindicación 1 de la fórmula general I.1a,



en donde

R^1 es OH, R^2 es H, R_a es CHF_2 y A' es $(\text{CH}_2)_4$, o.

R^1 es OH, R^2 es H, R_a es CF_3 y A' es $(\text{CH}_2)_4$, o

R^1 es OH, R^2 es CH_2 , R_a es CF_3 y A' es $(\text{CH}_2)_4$, o

R^1 es OH, R^2 es F, R_a es CF_3 y A' es $(\text{CH}_2)_4$ o

R^1 es OH, R^2 es H, R_a es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ y A' es $(\text{CH}_2)_4$ o

R^1 es OH, R^2 es CH_2 , R_a es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ y A' es $(\text{CH}_2)_4$.