

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 236**

51 Int. Cl.:  
**C07D 239/90** (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06822961 .6**  
96 Fecha de presentación: **27.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1953148**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **Compuesto de amida heterocíclica y uso del mismo**

30 Prioridad:  
**28.10.2005 JP 2005315267**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.05.2012**

73 Titular/es:  
**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU**  
**OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:  
**NARA, Hiroshi;**  
**KAIEDA, Akira;**  
**SATO, Kenjiro y**  
**TERAUCHI, Jun**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 380 236 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de amida heterocíclica y uso del mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto amida heterocíclica que posee una actividad inhibitora superior de la metaloproteinasas de la matriz y que es útil como un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y similares.

10

**Antecedentes de la técnica**

La metaloproteinasas de la matriz (MMP) es una endopeptidasa que fisiológicamente desempeña un papel clave en la remodelación de tejidos, en el que su actividad proteasa está estrictamente controlada. Sin embargo, en la patología, el control se altera y la alteración induce a un exceso de degradación de la matriz extracelular que, a su vez, está profundamente implicada en la etiología de muchas enfermedades incluyendo artropatías, tales como, osteoartritis, artritis reumatoide y similares, osteopatías, tales como, osteoporosis y similares, enfermedades periodontales, infiltración y metástasis tumoral, formación de úlcera corneal y similares (Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 12, págs. 665-705 (2002)).

15

20

Hasta el momento, se sabe que la MMP incluye al menos 26 enzimas diferentes, que basándose en la variación en la estructura primaria y especificidad frente al sustrato, se dividen en cinco grupos: el grupo de colagenasas (MMP-1, 8, 13, 18), el grupo de gelatinasas (MMP-2, 9), el grupo de estromelinas (MMP-3, 10, 11), el grupo de MMP de membrana (MMP-14, 15, 16, 17) y otro grupo (MMP-7, 12). De éstas, la MMP-13, que pertenece al grupo de colagenasas, se ha descrito que casi siempre se expresa en el tejido cartilaginoso y óseo y que presenta una cantidad de producción aumentada en artropatías y similares.

25

Además, dado que, en comparación con otras colagenasas, la MMP-13 muestra una fuerte actividad de degradación de colágeno, se considera que está profundamente implicada en osteopatías y artropatías.

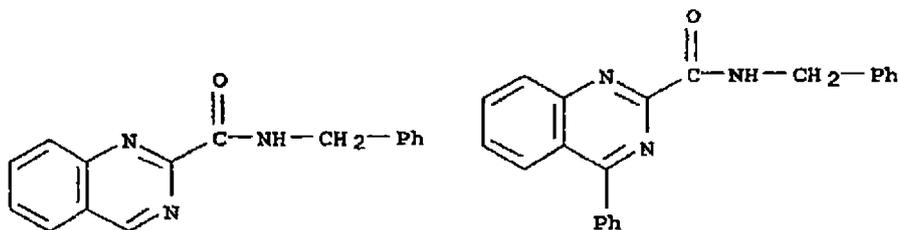
30

Hasta ahora se han descrito muchos inhibidores de la MMP (véase, por ejemplo, Chemical Reviews, vol. 99, págs. 2735-2776 (1999), Current Medicinal Chemistry, vol. 8, págs. 425-474 (2001)), y también se han documentado diversos informes sobre los compuestos que muestran una actividad inhibitora de MMP-13. Basándose en su contenido, se dividen principalmente en (i) derivados del ácido hidroxámico (véase, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 46, págs. 2361-2375 (2003), Journal of Medicinal Chemistry, vol. 46, págs. 2376-2396 (2003), WO2004/000811, WO03/091247, WO03/055851), (ii) derivados del ácido carboxílico (véase, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 10, págs. 3529-3534 (2002), WO03/35610), (iii) derivados de tior (véase, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 9, págs. 1757-1760 (1999), WO03/091242) y (iv) otros (véase, por ejemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 11, págs. 969-972 (2001), WO98/17643, WO2004/014909).

35

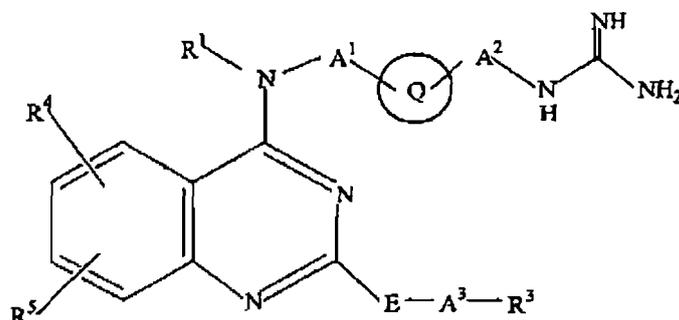
40

Por el momento, como compuesto que tiene un esqueleto de amida heterocíclica, Bulletin of The Chemical Society of Japan, 1990, pp. 72-83 se describe un compuesto representado por la fórmula



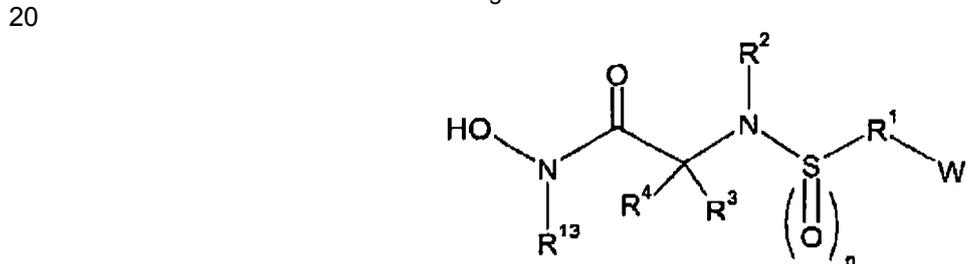
45

Además, el documento WO03/091224 describe un compuesto representado por



- 5 en la que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o alquilo; el anillo Q es un grupo ciclohexileno o un grupo fenilo;  $A^1$  y  $A^2$  son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo o un grupo alquileo; E es  $-NHCO-$  o  $-CQN(R^2)-$  en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o alquilo;  $A^3$  es  $A^{31}-A^{32}-A^{33}$ ,  $A^{31}$  y  $A^{33}$  son iguales o diferentes y cada uno es un enlace sencillo, o 1 ó 2 grupos de hidrocarburo alifático saturados o insaturados iguales o diferentes en cada posición o posiciones sustituibles, que, cuando un átomo de carbono tiene dos cadenas ramificadas, puede formar un cicloalquilo divalente junto con el átomo de carbono,  $A^{32}$  es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o  $-N(R^{3a})-$  en el que  $R^{3a}$  es un átomo de hidrógeno o alquilo;  $R^3$  es un grupo hidrocarburo alifático acíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo alifático mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático mono- o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de mono- a tricíclico opcionalmente sustituido; cuando E es  $-CON(R^2)-$ , estos  $-N(R^2)-$  y  $-A^3-R^3$  pueden formar un grupo amino cíclico; y  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi o halógeno.

El documento WO98/39329 describe compuestos de sulfonamida del ácido hidroxámico de anillo amido aromático como inhibidores de MPP de fórmula general:



en la que:

- 25 n es un número entero, cero, 1 ó 2;

W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  $-NR_5COR_6$ ,  $-NR_5S(o)zR_7$  en el que z es cero, 1 ó 2,  $-NR_5COOR_8$ ,  $-NR_5CONR_8R_9$  y  $-NR_{11}R_{12}$ ;

- 30  $R_1$  es cicloalquileo, arileno o heteroarileno;

$R_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo hidrógeno (hibrido), alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcoxilalquilo, alquiltioalquilo, hidroxicarbonilalquilo, aroilalquilo y heteroaroilalquilo,  $-(CH_2)_x-NR_{11}R_{12}$  o  $-(CH_2)_x-C(O)NR_{11}R_{12}$ , en el que x es un número entero de cero a 6;

- 35  $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo hidrógeno (hibrido), alquilo, arilo, aralquilo, tioalquilo, heteroaralquilo, heteroarilo, alcoxilalquilo, trifluorometilalquilo, alcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, alcoxilalquilo, heterocicloalquilalquilo, ariloxilalquilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, o un sulfóxido o sulfona de dichos grupos que contienen tio-, un grupo  $-(CH_2)_x-C(O)NR_{11}R_{12}$ , en el que x es un número entero de cero a 6 y un grupo  $-(CH_2)_y-W$ , en el que y es un número entero de 1 a 6 y W es como se ha definido anteriormente;

o  $R_2$  y  $R_3$  junto con la cadena a la que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros;

- 45  $R_4$  es un grupo hidrógeno (hibrido) o alquilo C1-C4;

R5 es un grupo hidrógeno (hibrido) o alquilo C1-C4;

5 R6 se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo hidrógeno (hibrido), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo y un grupo  $-(CH_2)_x-NR_{11}R_{12}$  en el que x es un número entero de cero a 6. Los grupos arilo o heteroarilo de R6 están opcionalmente sustituidos (sin sustituir o sustituidos) con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un halo, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, hidroxycarbonilalquilo,  $-(CH_2)_x-NR_{11}R_{12}$ , en el que x es un número entero de cero a 6, trifluorometilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, tio, alquilsulfonilo, carbonilamino, aminosulfonilo, alquilsulfonamino, alcoxialquilo, cicloalquiloxi, alquiltioalquilo o alquiltio;

10 a) o R5 y R6 junto con la cadena de átomos a la que están unidos forman una imida o amida cíclica de 5 a 7 miembros que están sustituida o sin sustituir;

15 b) o R5 y R7 junto con la cadena de átomos a la que están unidos forman una sulfonamida cíclica de 5 a 7 miembros que está sin sustituir o sustituida;

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en R6 y alquilo;

20 R8 y R9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en R6 y alquilo, o R8 y R9 junto con el átomo de nitrógeno representado forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene de cero a un heteroátomo que es oxígeno, nitrógeno o azufre;

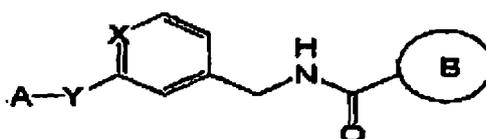
25 R11 y R12 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidrógeno (hibrido), alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, alcanilo, aralcanilo y heteroaralcanilo, o R11 y R12 tomados juntos forman un anillo heterociclo o heteroarilo de 5 a 8 miembros; y

R13 es un grupo hidrógeno (hibrido) o alquilo C1-C6.

### 30 Descripción de la invención

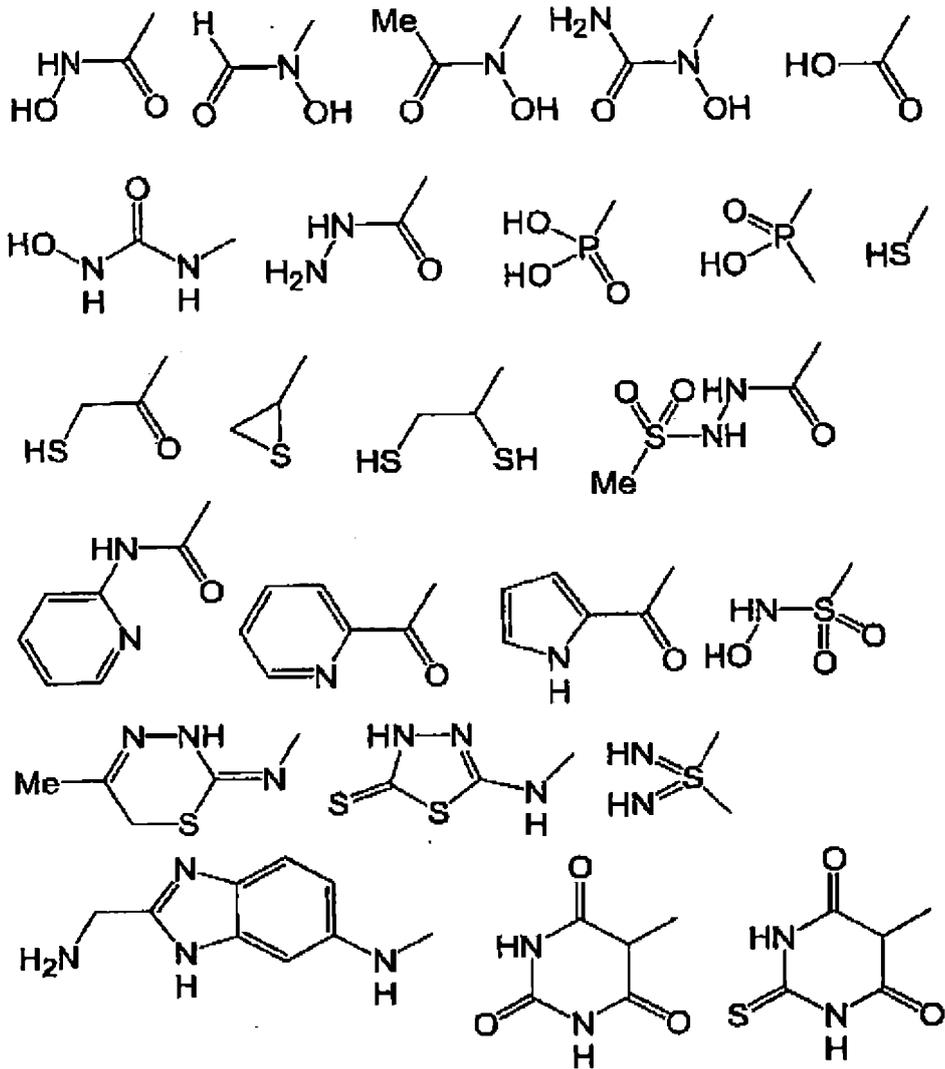
35 Existe una demanda para el desarrollo de un nuevo compuesto que sea superior en cuanto a efecto de acción, durabilidad, seguridad, capacidad de absorción oral, selectividad y similar en comparación con los inhibidores de la MMP convencionales y similares, y que sea útil como un fármaco para la profilaxis o tratamiento de artropatías (osteoartritis, artritis reumatoide y similares), osteoporosis, enfermedades periodontales, úlcera corneal y otras enfermedades asociadas a MMP.

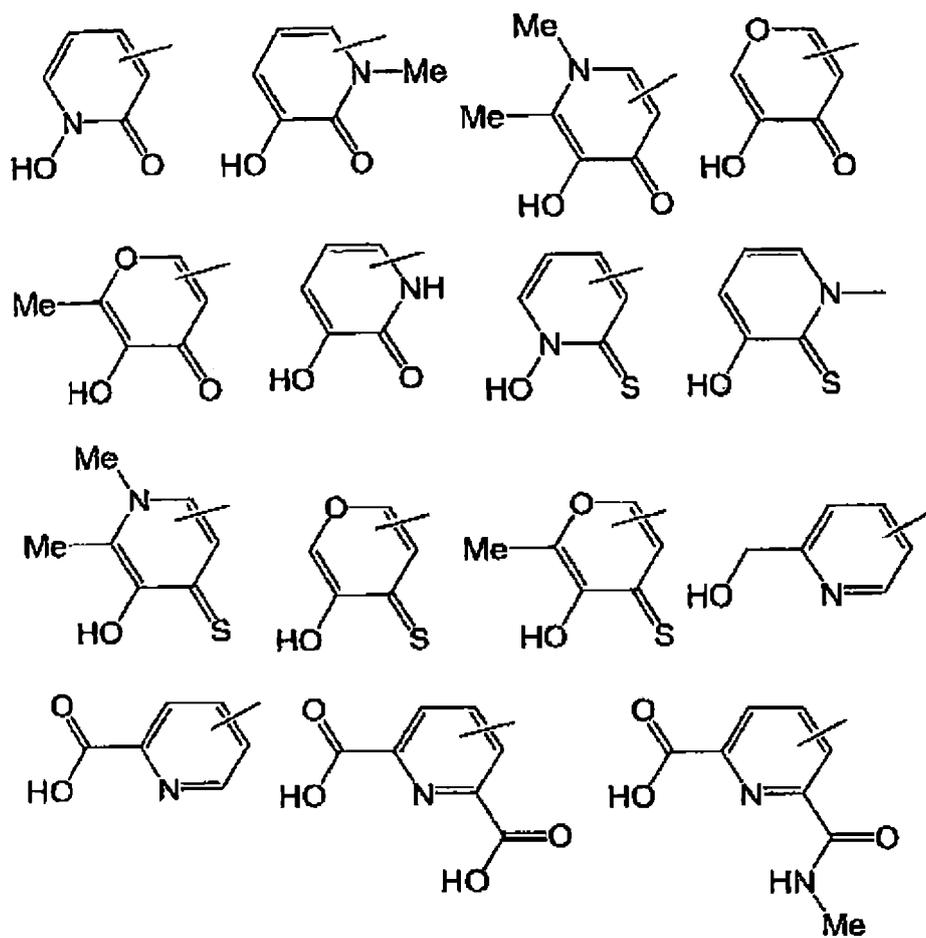
40 Los inventores de la presente invención han realizado estudios exhaustivos y tuvieron éxito en primer lugar en la creación de un nuevo compuesto representado por la fórmula

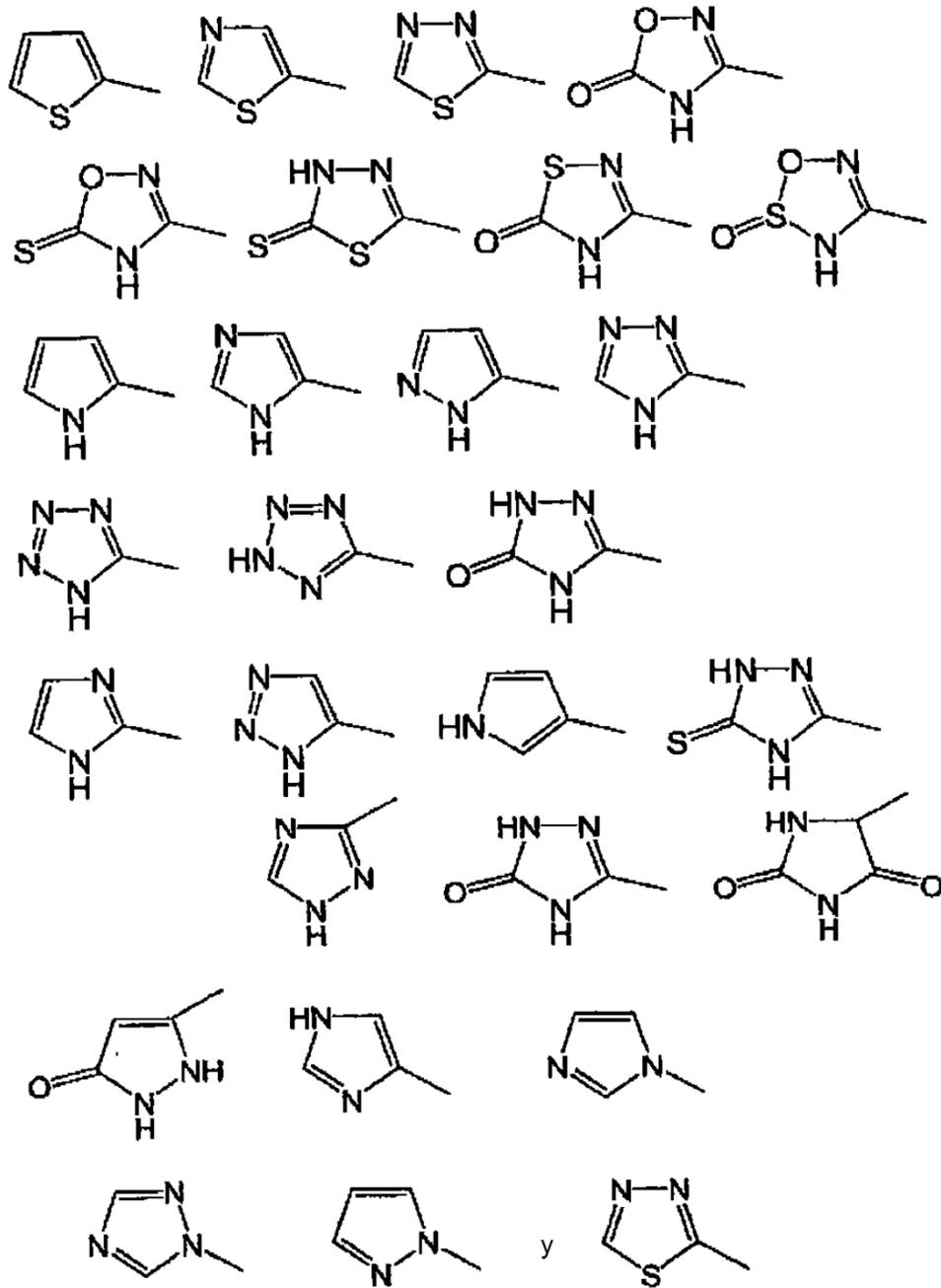


en la que

45 A es un grupo de enlace a cinc, seleccionado entre los siguientes grupos:







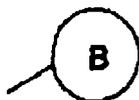
cada uno de los mismos tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre;

- 5 (i) un átomo de halógeno,
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo hidroxilo,
- (iv) un grupo nitro,
- (v) un grupo formilo,
- 10 (vi) un grupo amino,
- (vii) un grupo mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino,
- (viii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,
- (ix) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino.
- (x) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 15 (xi) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
- (xii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,
- (xiii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,

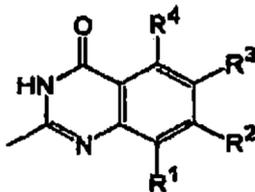
- (xiv) un grupo carboxilo,  
 (xv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (xvi) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 5 (xvii) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 (xviii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (xix) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 (xx) un grupo carbamoilo,  
 (xxi) un grupo tiocarbamoilo,  
 (xxii) un grupo mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,  
 10 (xxiii) un grupo mono- o diaralquilo C<sub>7-16</sub>-carbamoilo,  
 (xxiv) un grupo tiol,  
 (xxv) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>,  
 (xxvi) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>,  
 (xxviii) un grupo cicloalquil C<sub>1-8</sub>-sulfonilo,  
 15 (xxix) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>,  
 (xxx) un grupo aralquilsulfonilo C<sub>7-15</sub>,  
 (xxxi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (xxxii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 20 (xxxiii) un grupo ureido,  
 (xxxiv) un grupo alquilureido C<sub>1-6</sub>,  
 (xxxv) un grupo arilureido C<sub>6-14</sub>,  
 (xxxvi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 25 (xxxvii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, mono-, di- o tri- halogenado,

X es CZ en el que Z es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o N;

- Y es un espaciador que tienen de 2 a 10 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo amino, (v) un grupo mono- o dialquil-C<sub>1-6</sub>-amino, (vi) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-amino, (vii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (viii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, (ix) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares, (x) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>, (xi) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (xii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, (xiii) un grupo tiol, (xiv) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, (xv) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>, (xvi) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (xvii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, (xviii) un grupo carbamoilo, (xix) un grupo mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino-tiocarbonilo, (xx) un grupo mono- o dialquil-C<sub>1-6</sub>-carbamoilo-tio, (xxi) un grupo nitro, (xxii) un grupo carboxilo, (xxiii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (xxiv) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo y un grupo representado por la fórmula



- 45 es un grupo representado por la fórmula

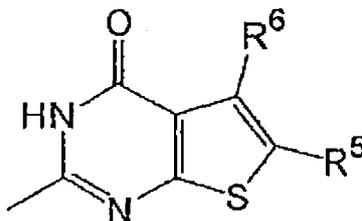


- 50 en la que  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es

- 55 (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,

- (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcoxycarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 5 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 10 (xiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquiloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xv) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 15 (xix) un grupo heterociclicil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio,  
 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 20 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 25 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

un grupo representado por la fórmula



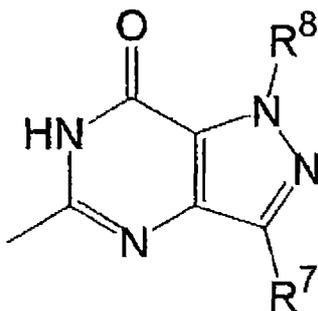
30 en la que

35 cada uno de  $R^5$  y  $R^6$  es

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,  
 40 (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcoxycarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 45 (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquiloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 50 (xv) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xix) un grupo heterociclicil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 55 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio,  
 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

- (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

un grupo representado por la fórmula



en la que

cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  es

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,  
 (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquiloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xv) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xix) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo-tio,  
 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

cada sustituyente o sustituyentes en (vii) a (xv), (xvii) a (xviii) y (xxi) a (xxiv) para  $R^1$  a  $R^8$  se selecciona entre:

- (1) un átomo de halógeno,  
 (2) un grupo ciano,  
 (3) un grupo hidroxilo,  
 (4) un grupo nitro,  
 (5) un grupo formilo,  
 (6) un grupo amino,

- (7) un grupo mono- o di-alquilo C<sub>1-6</sub>-amino,  
 (8) un grupo mono- o di-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-amino,  
 (9) un grupo mono- o di-aril C<sub>6-14</sub>-amino,  
 (10) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino,  
 5 (11) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,  
 (12) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (13) un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>,  
 (14) un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,  
 (15) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 10 (16) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (17) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (18) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 (19) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 15 (20) un grupo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (21) un grupo C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (22) un grupo carboxilo,  
 (23) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (24) un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>-carbonilo,  
 (25) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 20 (26) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 (27) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (28) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo,  
 (29) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 (30) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 25 (31) un grupo carbamoilo,  
 (32) un grupo tiocarbamoilo,  
 (33) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,  
 (34) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbamoilo,  
 (35) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>-carbamoilo,  
 30 (36) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo,  
 (37) un grupo tiol,  
 (38) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>,  
 (39) un grupo cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>,  
 (40) un grupo ariltio C<sub>6-14</sub>,  
 35 (41) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>,  
 (42) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,  
 (43) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-8</sub>,  
 (44) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>,  
 (45) un grupo aralquilsulfonilo C<sub>7-15</sub>,  
 40 (46) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (48) un grupo ureido,  
 45 (49) un grupo alquilureido C<sub>1-6</sub>,  
 (50) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-ureido,  
 (51) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-ureido, y  
 (52) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-ureido,

50 con la condición de que se excluyan

ácido {[3-({[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi}acético,

55 ácido 5-{{3-({[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonilamino)metil]fenil]oxi}pentanoico,

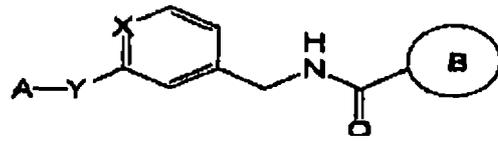
ácido 5-{{3-({(6-(metiloxi)-4-oxi-dihidroquina2olin-2-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi}pentanoico, y

ácido 4-{{3-({[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi}butanoico,

60 o una sal de los mismos [que se abreviará como compuesto (I)], y descubrieron que este compuesto (I) tiene inesperadamente propiedades superiores como un inhibidor de HMP y es altamente satisfactorio como un agente farmacéutico, lo que dio como resultado que se completara la presente invención.

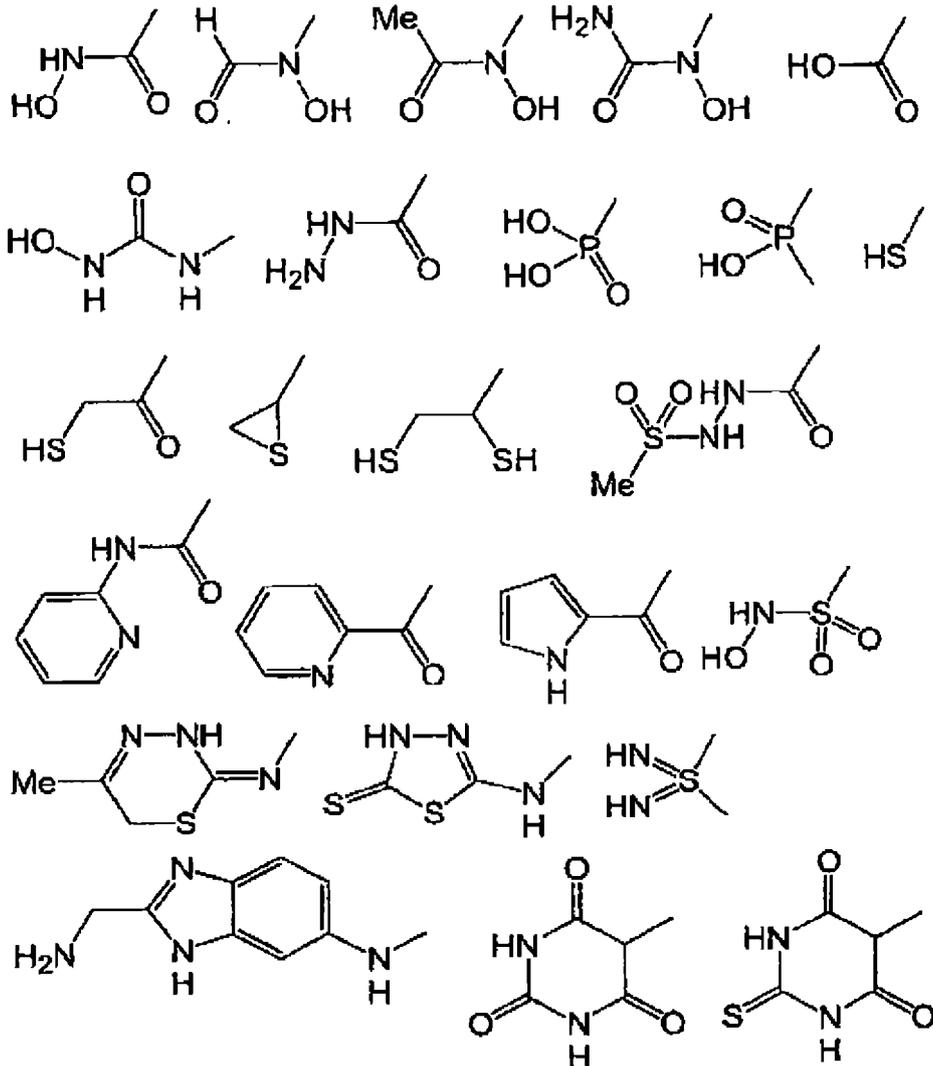
65 Por consiguiente, la presente invención se refiere a

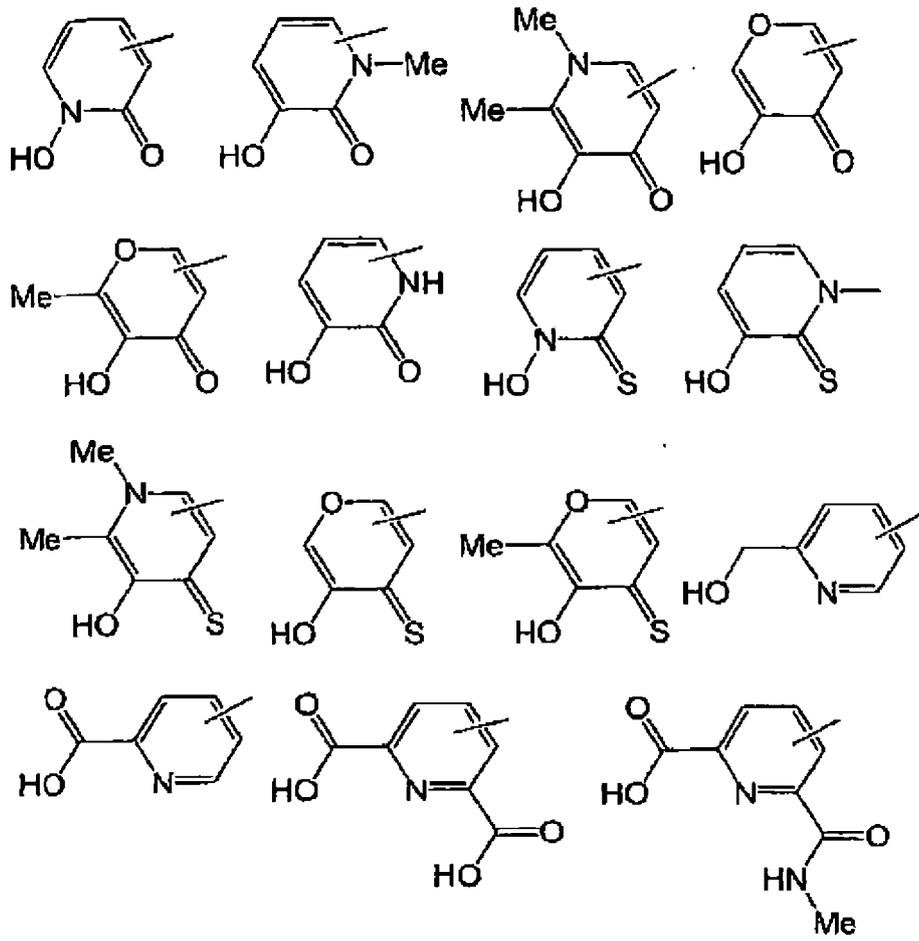
[1] un compuesto representado por la fórmula

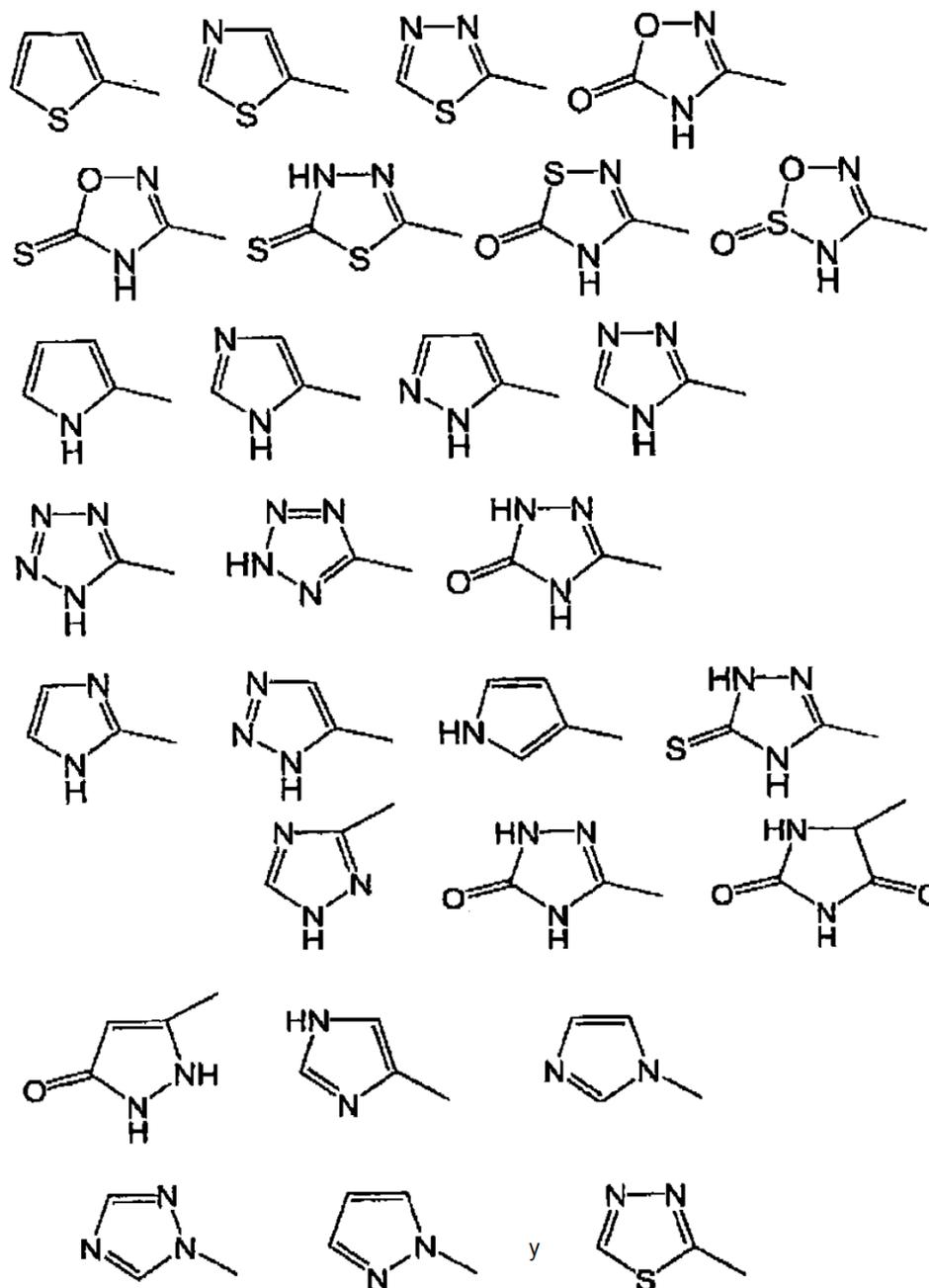


5 en la que

A es un grupo de enlace a zinc seleccionado entre los siguientes grupos:







cada uno de los mismos tiene un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre:

- 5 (i) un átomo de halógeno,  
 (ii) un grupo ciano,  
 (iii) un grupo hidroxilo,  
 (iv) un grupo nitro,  
 (v) un grupo formilo,  
 10 (vi) un grupo amino,  
 (vii) un grupo mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino,  
 (viii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,  
 (ix) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,  
 (x) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 15 (xi) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (xii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,  
 (xiii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 (xiv) un grupo carboxilo,

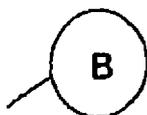
- (xv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (xvi) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 (xvii) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 (xviii) un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilo,  
 5 (xix) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>carbonilo,  
 (xx) un grupo carbamoilo,  
 (xxi) un grupo tiocarbamoilo,  
 (xxii) un grupo mono- o di-alquil C<sub>3-6</sub>-carbamoilo,  
 (xxiii) un grupo mono- o dialquilo C<sub>7-16</sub>-carbamoilo,  
 10 (xxiv) un grupo tiol,  
 (xxv) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>,  
 (xxvi) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>,  
 (xxviii) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-sulfonilo,  
 (xxix) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>,  
 15 (xxx) un grupo aralquilsulfonilo C<sub>7-15</sub>,  
 (xxxi) un grupo heteocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (xxxii) un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 20 (xxxiii) un grupo ureido,  
 (xxxiv) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-ureido,  
 (xxxv) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-ureido,  
 (xxxvi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 (xxxvii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> mono-, di- o tri-halogenado,

25 X es CZ, en el que Z es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o N;

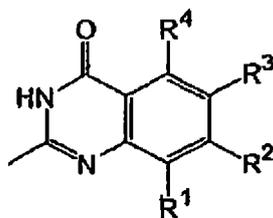
Y es un espaciador que tiene de 2 a 10 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo amino, (v) un grupo mono- o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, (vi) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-amino, (vii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (viii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino, (ix) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares, (x) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>, (xi) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (xii) un grupo alcoxi C<sub>1-8</sub>, (xiii) un grupo tiol, (xiv) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, (xv) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>, (xvi) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (xvii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, (xviii) un grupo carbamoilo, (xix) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino-tiocarbonilo, (xx) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoil-tio, (xxi) un grupo nitro, (xxii) un grupo carboxilo, (xxiii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (xxiv) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

40 un grupo representado por la fórmula

un grupo representado por la fórmula



45 es un grupo representado por la fórmula

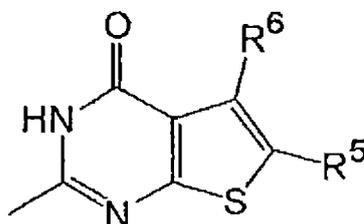


50 en la que

cada R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es

- 55 (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,

- (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,  
 (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 5 (vii) un grupo alcóxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (x) un grupo alqueno opcionalmente que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 10 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xv) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 15 (xvii) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xix) un grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio,  
 20 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarbonilo,  
 25 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 30 un grupo representado por la fórmula

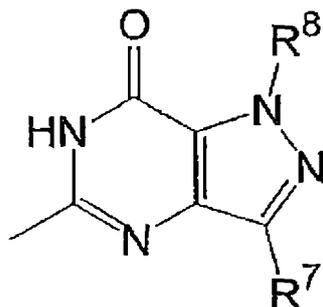


- 35 en la que  
 cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 40 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,  
 (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcóxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 45 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (x) un grupo alqueno que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 50 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xv) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 55 (xviii) un grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xix) un grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio,

- (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

un grupo representado por la fórmula



en la que

cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,  
 (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquililo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquiloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xv) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xix) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo-tio,  
 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

cada sustituyente o sustituyentes en (vii) a (xv), (xvii) a (xviii) y (xxi) a (xxiv) para R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> se selecciona entre:

- (1) un átomo de halógeno,  
 (2) un grupo ciano,  
 (3) un grupo hidroxilo,  
 (4) un grupo nitro,

- (5) un grupo formilo,  
 (6) un grupo amino,  
 (7) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino,  
 (8) un grupo mono- o di-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-amino,  
 5 (9) un grupo mono- o di-aril C<sub>6-14</sub>-amino,  
 (10) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino,  
 (11) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,  
 (12) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 10 (13) un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>,  
 (14) un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,  
 (15) un grupo alquilo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (16) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o (b) un grupo carboxilo,  
 (17) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o (b) un grupo carboxilo,  
 15 (18) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 (19) un grupo cicloalquilalcoxi C<sub>3-7</sub>,  
 (20) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o (b) un grupo carboxilo,  
 (21) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-arbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 20 (22) un grupo carboxilo,  
 (23) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (24) un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-carbonilo,  
 (25) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 25 (26) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 (27) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (28) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo,  
 (29) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,  
 (30) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 (31) un grupo carbamoilo,  
 30 (32) un grupo tiocarbamoilo,  
 (33) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,  
 (34) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbamoilo,  
 (35) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo,  
 (36) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo,  
 35 (37) un grupo tiol,  
 (38) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>,  
 (39) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-tio,  
 (40) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-tio,  
 (41) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>,  
 40 (42) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo,  
 (43) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-sulfonilo,  
 (44) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo,  
 (45) un grupo aralquil C<sub>7-15</sub>-sulfonilo,  
 45 (46) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (48) un grupo ureido,  
 (49) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-ureido,  
 50 (50) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-ureido,  
 (51) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-ureido, y  
 (52) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-ureido,

con la condición de que se excluyan

- 55 ácido {[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}acético,  
 ácido 5-{[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}pentanoico,  
 60 ácido 5-({[3-({[6-(metiloxi)-4-oxi-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino}metil)fenil]oxi}pentanoico,  
 ácido 4-{[3-({[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino}metil)fenil]oxi}butanoico,

o una sal de los mismos,

- 65 [2] el compuesto de [1], en el que a es un grupo pirrolilo

que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, como se han definido en [1] para A, un grupo imidazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, como se han definido en [1] para A, un grupo pirazolilo

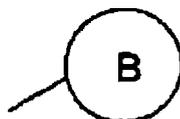
5 que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, como se han definido en [1] para A, un grupo triazolilo

que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, como se han definido en [1] para A, un grupo tetrazolilo

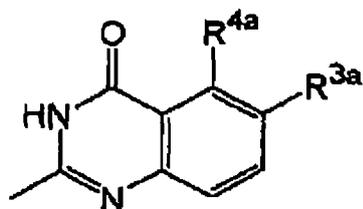
10 que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes o un grupo representado por la fórmula  $-C(O)NHOH$ , o una sal del mismo,

[3] el compuesto de [1], en el que Y es un espaciador que tiene de 2 a 7 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes como se ha definido en [1] para Y, o una sal de los mismos,

15 [4] el compuesto de [1], en el que el grupo representado por la fórmula



20 es un grupo representado por la fórmula



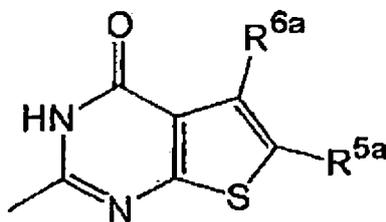
en la que

25 cada uno de  $R^{3a}$  y  $R^{4a}$  es

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un átomo de halógeno,
- (iii) un grupo ciano,
- 30 (iv) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (v) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o
- (vi) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

un grupo representado por la fórmula

35

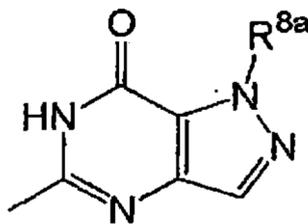


en la que

40 cada uno de  $R^{5a}$  y  $R^{6a}$  es

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (iii) un grupo ciano,
- 45 (iv) un átomo de halógeno,
- (v) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o
- (vi) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

un grupo representado por la fórmula



5 en la que R<sup>8a</sup> es

(i) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o

(ii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o una sal del mismo, cada sustituyente o sustituyentes en (iv) a (vi) para R<sup>1a</sup> y R<sup>4a</sup>,

10

sustituyente o sustituyentes en (ii) y (v) para R<sup>5a</sup> y R<sup>6a</sup> y

sustituyente o sustituyentes en (i) y (ii) para R<sup>9a</sup> es como se ha definido en [1] para los sustituyentes en (vii) - (xv), (xvii) - (xviii) y (xxi) - (xxiv) para R1 a R8.

15

[5] un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste los siguientes, o una sal del mismo:

4-oxo-5-fenil-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

20

5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

5-(2-clorofenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

25

5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

5-(3-metilfenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

30

5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidina-2-carboxamida, y

5-{2-fluorofenil}-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

35

[6] un agente farmacéutico que comprende el compuesto con uno cualquier de [1] a [5], o una sal del mismo.

[7] el agente farmacéutico de [6], que es un inhibidor de metaloproteinasa de matriz,

40

[8] el agente farmacéutico de [7], en el que la metaloproteinasa de matriz es una metaloproteinasa-13 de matriz (MPP-13)

[9] el agente farmacéutico de [6], que es un agente para la profilaxis o tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide,

45

[10] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], o una sal del mismo, para su uso en la profilaxis o tratamiento de enfermedades asociadas con metaloproteinasa de matriz en mamíferos.

[11] El compuesto de acuerdo con [10], para su uso en la profilaxis o tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.

50

[12] uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], o una sal del mismo, para la producción de un inhibidor de metaloproteinasa de matriz,

y similares.

55

Además, le presente invención también se refiere a

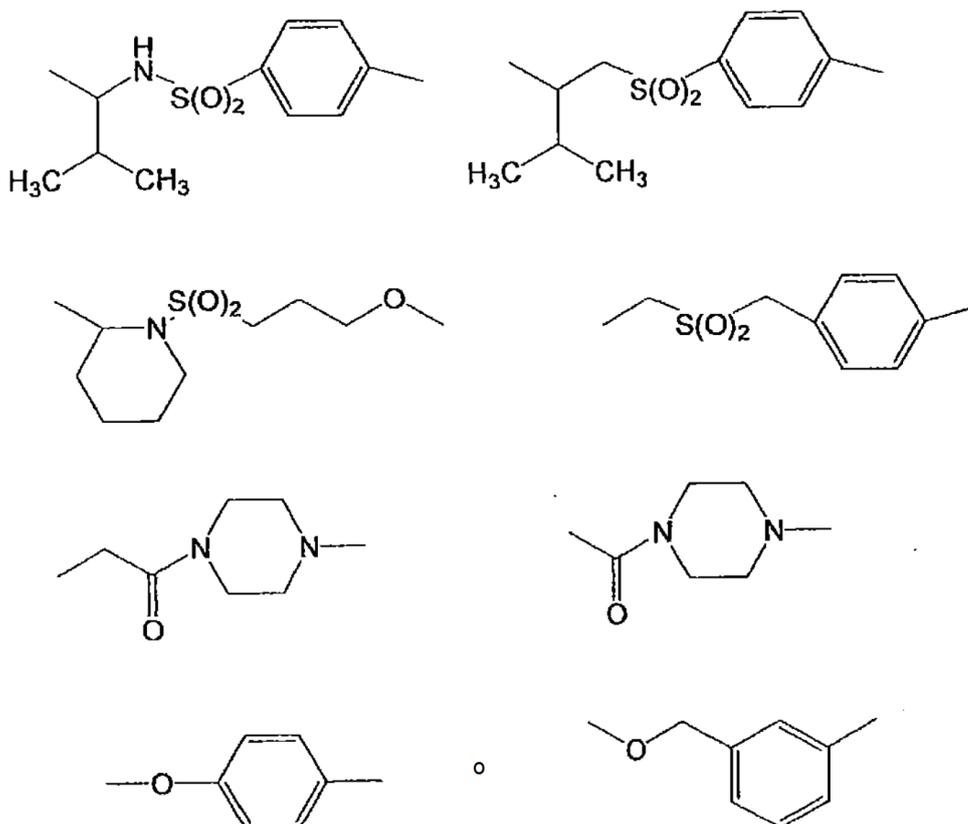
[13] el compuesto de [1], en el que

A es un grupo triazolilo o un grupo representado por la fórmula -C(O)NHOH;

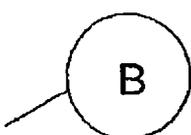
X es CH o N;

Y es  $-(CH_2)_3O-$ ,  $-S(CH_2)_2O-$ ,  $-S(CH_2)_3O-$ ,  $-S(CH_2)_4O-$ ,  $-O(CH_2)_2O-$ ,  $-O(CH_2)_3O-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-C(O)-NH-$ ,  $-C(O)-NH-CH_2-$ ,  $-NH-C(O)-(CH_2)_3-O-$ ,  $-CH_2-C(O)-NH-CH_2-$ ,  $-C(O)-NH-$ ,

5

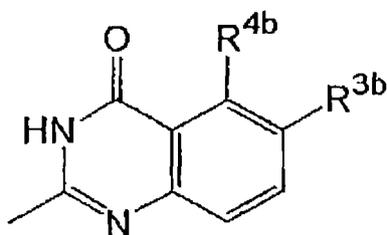


un grupo representado por la fórmula



10

es un grupo representado por la fórmula



15

en la que

$R^{3b}$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo amino, (v) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o (vi) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ; y

20

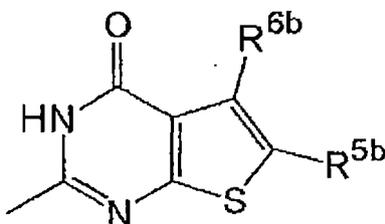
$R^{4b}$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  que tiene un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  carbonilo y (b) un grupo carboxilo,

(iv) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-amino que tiene opcionalmente un grupo triazoliloxialcoxi C<sub>1-6</sub>, o

(v) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (b) un grupo carboxilo,

5

un grupo representado por la fórmula



10 en la que

R<sup>5b</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, o (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

y

15

R<sup>6b</sup> es

(i) un átomo de hidrógeno,

20

(ii) un grupo ciano,

(iii) un átomo de halógeno,

25

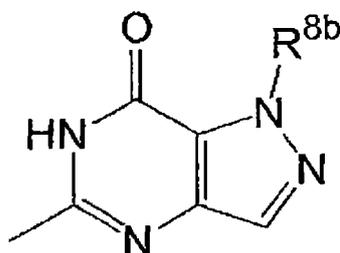
(iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,

(v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo aralquiloxi C<sub>7-14</sub> que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o un grupo carboxilo y (b) un grupo ciano, o

30

(vi) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

35 un grupo representado por la fórmula



40 en la que

R<sup>8b</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (b) un grupo carboxilo,

o una sal del mismo, y

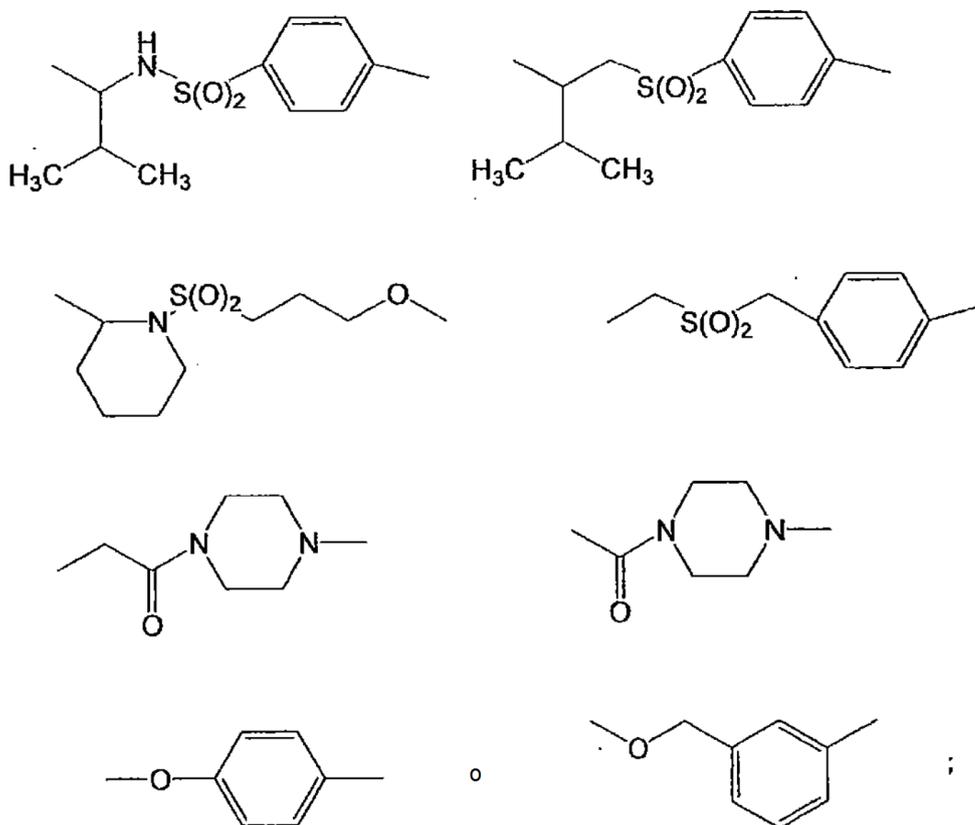
45

[14] el compuesto de [1], en el que

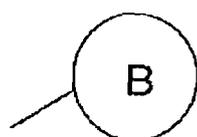
A es un grupo triazolilo;

X es CH o N;

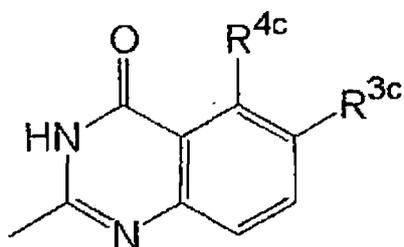
Y es  $-(CH_2)_3O-$ ,  $-S(CH_2)_2O-$ ,  $-S(CH_2)_3O-$  o  $-O(CH_2)_2O-$ ,  $-O(CH_2)_3O-$ ,



5 un grupo representado por la fórmula y



10 es un grupo representado por la fórmula

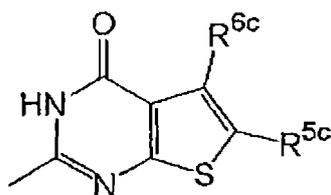


15 en la que

$R^{3c}$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo amino, (v) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o (vi) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ; y

20  $R^{4c}$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo aralquil  $C_{7-16}$ -amino que tiene opcionalmente un grupo triazoliloxi-alcoxi  $C_{1-6}$  o (iv) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un grupo arilo  $C_{6-14}$ , que tiene opcionalmente un grupo carboxilo,

un grupo representado por la fórmula



en la que

5  $R^{5c}$  es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

y

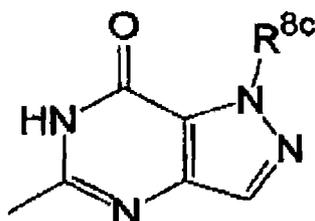
10  $R^{6c}$  es

(i) un átomo de hidrógeno,

15 (ii) un grupo arilo  $C_{6-14}$  que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , un grupo carboxilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo y un grupo arilo  $C_{6-14}$ ,

(iii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo aralquilo  $C_{7-14}$  que tiene opcionalmente un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo o un grupo carboxilo y (b) un grupo ciano, o

20 (iv) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o un grupo representado por la fórmula



25 en la que

30  $R^{8c}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente un grupo arilo  $C_{6-14}$  que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo y (b) un grupo carboxilo,

o una sal del mismo.

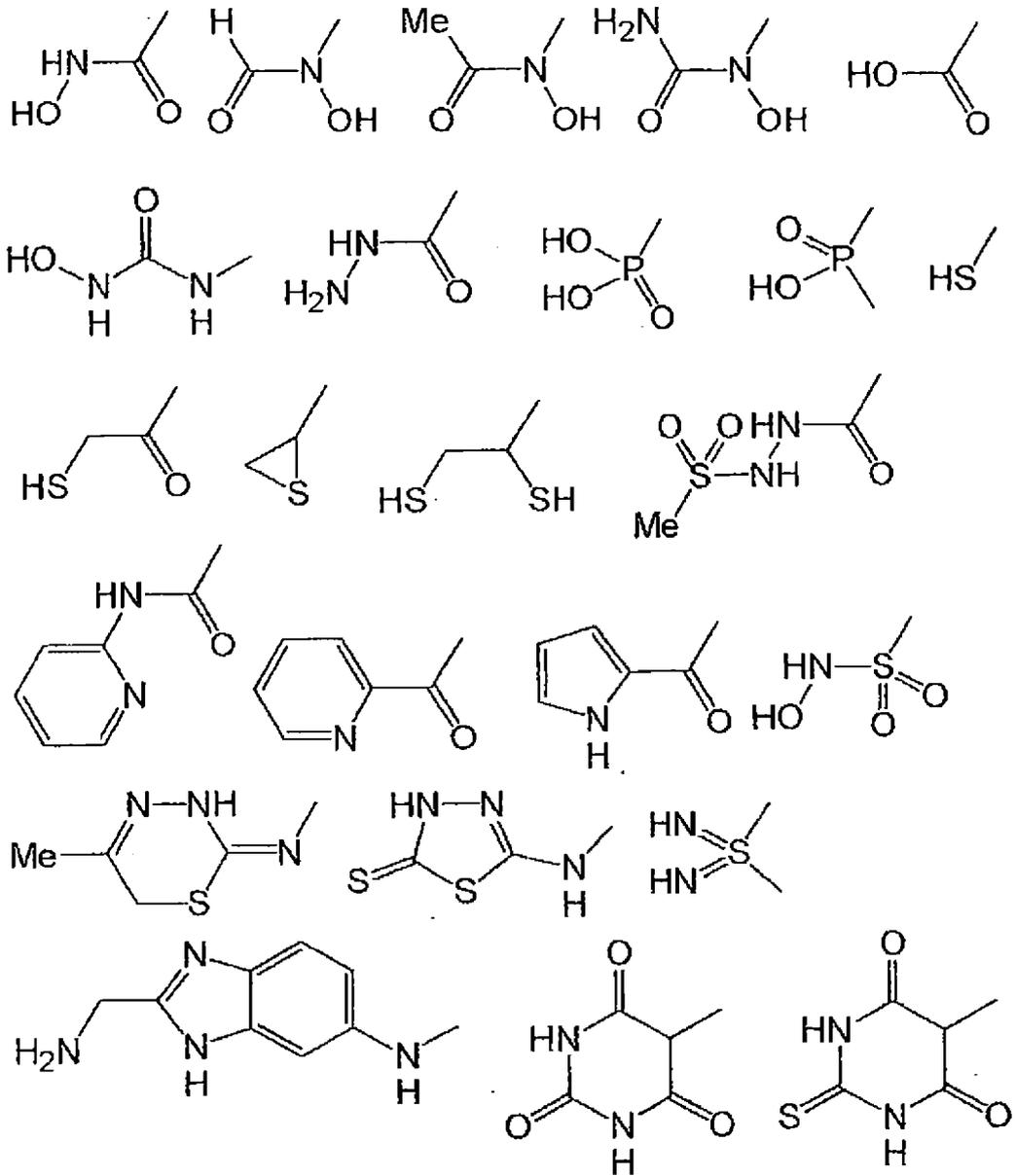
35 Además, aunque el compuesto (I) y una sal del mismo produzcan tautómeros, cualquier tautómero está incluido en la presente invención y el compuesto (I) y una sal del mismo puede ser cualquiera de solvatos, hidratos, no solvatos y no hidratos.

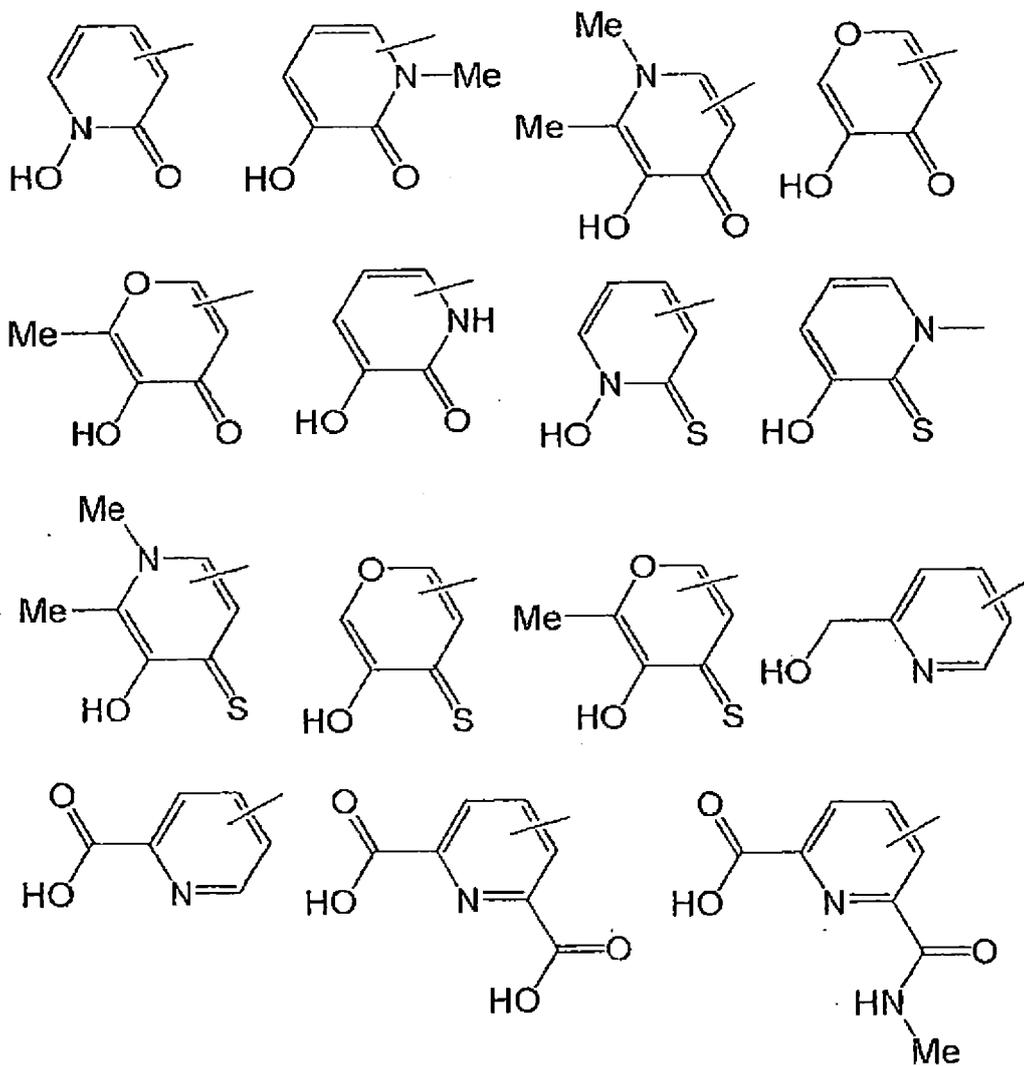
#### Descripción Detallada de la Invención

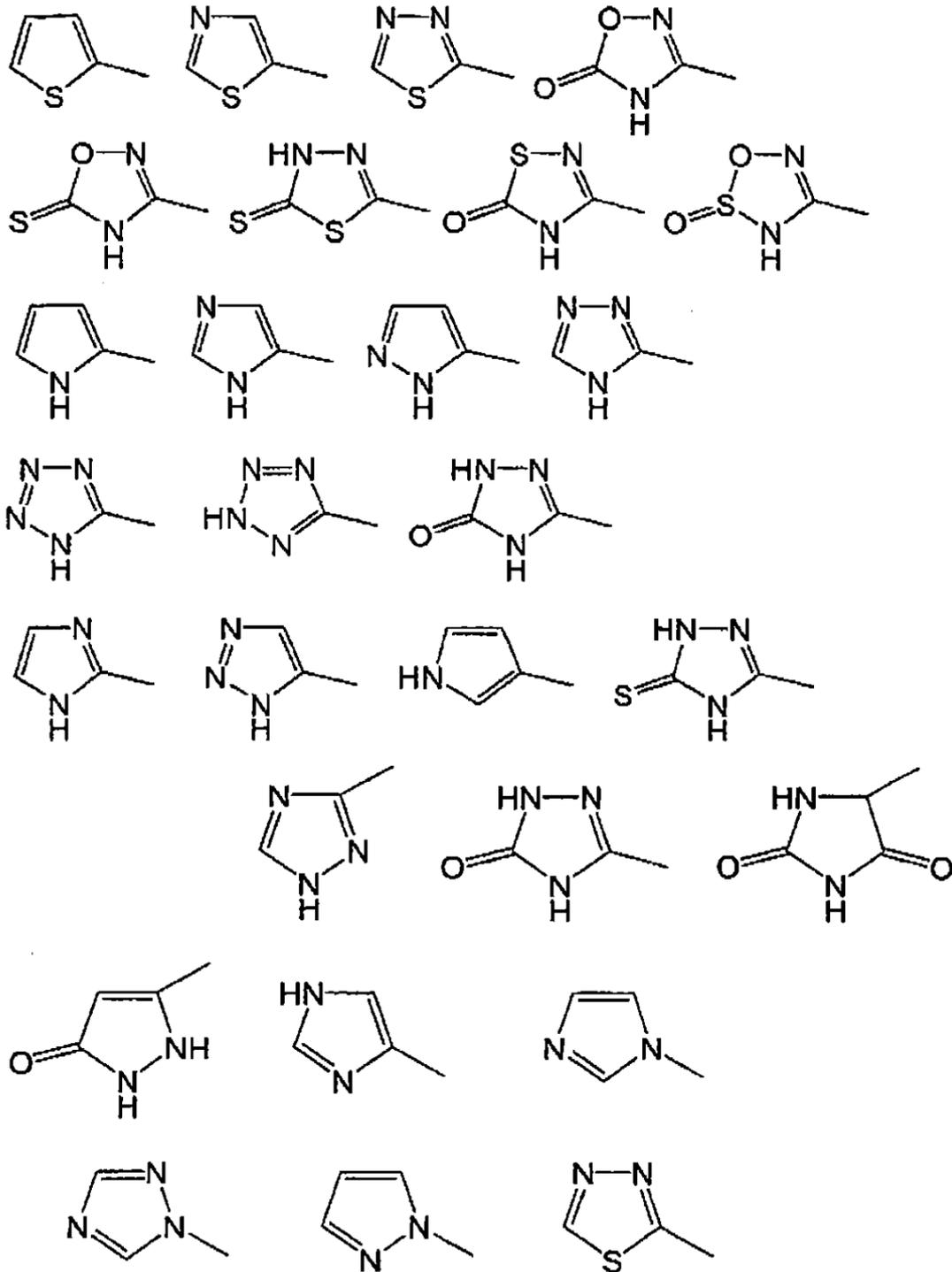
40 La presente invención se describe con detalle a continuación.

(1) A

A es un grupo de unión a cinc seleccionado entre los siguientes grupos:



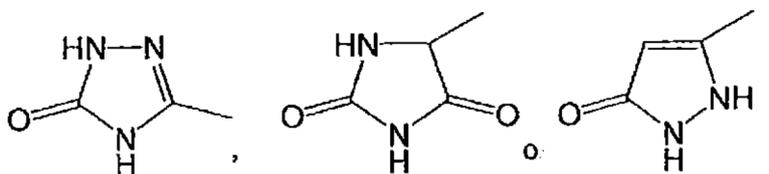




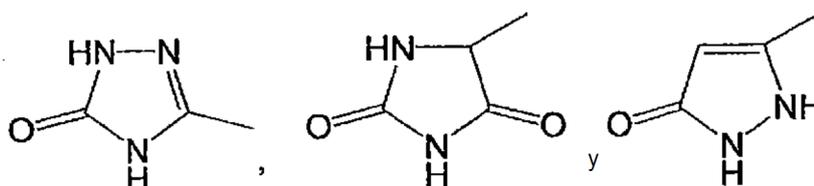
El "grupo de unión a cinc" mencionado anteriormente, tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes en una posición o posiciones deseadas. Como los "sustituyentes", por ejemplo, pueden mencionarse

- 5
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),
  - (ii) un grupo ciano,
  - (iii) un grupo hidroxilo,
  - (iv) un grupo nitro,
  - (v) un grupo formilo,
  - (vi) un grupo amino,
- 10

- (vii) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.),
- (viii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, etc.),
- 5 (ix) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, etc.),
- (x) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.),
- 10 (xi) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.),
- (xii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.),
- (xiii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.),
- (xiv) un grupo carboxilo,
- 15 (xv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.),
- (xvi) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.),
- (xvii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, feniloxicarbonilo, etc.),
- (xviii) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.),
- 20 (xix) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.),
- (xx) un grupo carbamoilo,
- (xxi) un grupo tiocarbamoilo,
- (xxii) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, etc.),
- 25 (xxiii) un grupo mono- o di-alquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.),
- (xxiv) un grupo tiol,
- (xxv) un grupo alquiltio (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, etc.),
- (xxvi) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltio, etc.),
- (xxvii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, etc.),
- 30 (xxviii) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, etc.),
- (xxix) un grupo arilosulfonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonil, etc.),
- (xxx) un grupo aralquil C<sub>7-15</sub>-sulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo, etc.),
- (xxxi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, etc.),
- 35 (xxxii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.),
- 40 (xxxiii) un grupo ureido,
- (xxxiv) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-ureido (por ejemplo, metilureido, etilureido, propilureido, etc.),
- 45 (xxxv) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-ureido (por ejemplo, fenilureido, 1-naftilureido, 2-naftilureido, etc.) y
- (xxxvi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo, propoxipropilo, etc.),
- (xxxvii) un grupo mono-, di- o tri-alquilo C<sub>1-6</sub> halogenado (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etc.) y similares. Cualquier número de estos sustituyentes puede usarse en cualquier posición o posiciones.
- 50 A es preferentemente un grupo pirrolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, un grupo imidazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, un grupo pirazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, un grupo triazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, un grupo tetrazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, un grupo tetrazolilo sin sustituir, un grupo tiadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo amino, un grupo trioxohexahidropirimidinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo, un grupo representado por la fórmula -N(OH)C(O)H, un grupo representado por la fórmula -N(OH)C(O)CH<sub>3</sub>, un grupo representado por la fórmula -N(OH)C(O)NH<sub>2</sub>, un grupo representado por la fórmula -C(O)NHOH, o un grupo representado por la siguiente estructura:
- 55



De estos, se prefieren un grupo triazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, un grupo tetrazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes y un grupo representado por la fórmula -C(O)NHOH. Especialmente, se prefieren un grupo imidazolilo sin sustituir, un grupo pirazolilo sin sustituir, un grupo triazolilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, mono-, di- o trihalogenado, un grupo tetrazolilo sin sustituir, un grupo tiadiazolilo que tiene opcionalmente un grupo amino, un grupo trioxohexahidropirimidinilo que tiene opcionalmente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo, un grupo representado por la fórmula -N(OH)C(O)H, un grupo representado por la fórmula -N(OH)C(O)CH<sub>3</sub>, un grupo representado por la fórmula -N(OH)C(O)NH<sub>2</sub>, un grupo representado por la fórmula -C(O)NHOH, y grupos representados mediante la siguiente estructura:



y se prefiere particularmente un grupo triazolilo sin sustituir.

15 (2) X

X es CZ en el que Z es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o N. Como el átomo de halógeno para Z, pueden mencionarse un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

20 X es preferentemente CF, CH o N, más preferentemente CH o N.

(3) Y

25 Y es un espaciador que tiene de 2 a 10 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes. Como el "espaciador que tiene de 2 a 10 átomos", pueden mencionarse

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>- (n1 es un número entero de 2 a 10),

30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n3</sub>- (en el que cada uno de n2 y n3 es un número entero de 0 a 9, y la suma de n2 y n3 es un número entero de 1 a 9),

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>- (en el que cada uno de n4 y n5 es un número entero de 0 a 9, y la suma de n4 y n5 es un número entero de 1 a 9),

35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n6</sub>-S(O)<sub>m1</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n7</sub>- (en el que cada uno de n6 y n7 es un número entero de 0 a 9, la suma de n6 y n7 es un número entero de 1 a 9, y m1 es 0 ó 2),

40 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n8</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n9</sub>- (en el que cada uno de n8 y n9 es un número entero de 0 a 8, y la suma de n8 y n9 es un número entero de 0 a 8),

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n10</sub>-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n11</sub>- (en el que cada uno de n10 y n11 es un número entero de 0 a 8, y la suma de n10 y n11 es un número entero de 0 a 8),

45 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n12</sub>-NHS(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n13</sub>- (en el que cada uno de n12 y n13 es un número entero de 0 a 8, y la suma de n12 y n13 es un número entero de 0 a 8),

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n14</sub>-S(O)<sub>2</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n15</sub>- (en el que cada uno de n14 y n15 es un número entero de 0 a 8 y la suma de n14 y n15 es un número entero de 0 a 8),

50 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n16</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n17</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n18</sub>- (en el que cada uno de n16 y n18 es un número entero de 0 a 7, n17 es un número entero de 1 a 8, y la suma de n16, n17 y n18 es un número entero de 1 a 8),

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n19</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n20</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n21</sub>- (en el que cada uno de n19 y n21 es un número entero de 0 a 7, n20 es un número entero de 1 a 8, y la suma de n19, n20 y n21 es un número entero de 1 a 8),

55 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n22</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n23</sub>-S(O)<sub>m2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n24</sub>- (en el que cada uno de n22 y n24 es un número entero de 0 a 7, n23 es un número entero de 1 a 8, la suma de n22, n23 y n24 es un número entero de 1 a 8, y m2 es 0 ó 2),

60 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n25</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n26</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n27</sub>- (en el que cada uno de n25 y n27 es un número entero de 0 a 7, n26 es un número entero de 1 a 8, y la suma de n25, n26 y n27 es un número entero de 1 a 8),

## ES 2 380 236 T3

- 5       $-(\text{CH}_2)_{n20}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n29}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n30}-$  (en el que cada uno de  $n28$  y  $n30$  es un número entero de 0 a 7,  $n29$  es un número entero de 1 a 8, y la suma de  $n28$ ,  $n29$  y  $n30$  es un número entero de 1 a 8),
- 10      $-(\text{CH}_2)_{n31}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n32}-\text{S}(\text{O})_{m3}-(\text{CH}_2)_{n33}-$  (en el que cada uno de  $n31$  y  $n33$  es un número entero de 0 a 7,  $n32$  es un número entero de 1 a 8, la suma de  $n31$ ,  $n32$  y  $n33$  es un número entero de 1 a 8, y  $m3$  es 0 ó 2),
- 15      $-(\text{CH}_2)\text{S}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n35}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n36}-$  (en el que cada uno de  $n34$  y  $n36$  es un número entero de 0 a 7,  $n35$  es un número entero de 1 a 8, la suma de  $n34$ ,  $n35$  y  $n36$  es un número entero de 1 a 8, y  $m4$  es 0 ó 2),
- 20      $-(\text{CH}_2)_{n37}-\text{S}(\text{O})_{m5}-(\text{CH}_2)_{n38}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n39}-$  (en el que cada uno de  $n37$  y  $n39$  es un número entero de 0 a 1,  $n38$  es un número entero de 1 a 8, la suma de  $n37$ ,  $n38$  y  $n39$  es un número entero de 1 a 8 y  $m5$  es 0 ó 2),
- 25      $-(\text{CH}_2)_{n40}-\text{S}(\text{O})_{m6}-(\text{CH}_2)_{n41}-\text{S}(\text{O})_{m7}-(\text{CH}_2)_{n42}-$  (en el que cada uno de  $n40$  y  $n42$  es un número entero de 0 a 7,  $n41$  es un número entero de 1 a 8, la suma de  $n40$ ,  $n41$  y  $n42$  es un número entero de 1 a 8, y cada uno de  $m6$  y  $m7$  es 0 ó 2),
- 30      $-(\text{CH}_2)_{n43}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n44}-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n45}-$  (en el que cada uno de  $n43$  y  $n45$  es un número entero de 0 a 6,  $n44$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n43$ ,  $n44$  y  $n45$  es un número entero de 1 a 7),
- 35      $-(\text{CH}_2)_{n46}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n47}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n48}-$  (en el que cada uno de  $n46$  y  $n48$  es un número entero de 0 a 6,  $n47$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n46$ ,  $n47$  y  $n48$  es un número entero de 1 a 7),
- 40      $-(\text{CH}_2)_{n49}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n50}-\text{NHS}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{n51}-$  (en el que cada uno de  $n49$  y  $n51$  es un número entero de 0 a 6,  $n50$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n49$ ,  $n50$  y  $n51$  es un número entero de 1 a 7),
- 45      $-(\text{CH}_2)_{n52}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n53}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n54}-$  (en el que cada uno de  $n52$  y  $n54$  es un número entero de 0 a 6,  $n53$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n52$ ,  $n53$  y  $n54$  es un número entero de 1 a 7),
- 50      $-(\text{CH}_2)_{n55}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n56}-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n57}-$  (en el que cada uno de  $n55$  y  $n57$  es un número entero de 0 a 6,  $n56$  es un número entero de 1 a 1, y la suma de  $n55$ ,  $n56$  y  $n57$  es un número entero de 1 a 7),
- 55      $-(\text{CH}_2)_{n58}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n59}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n60}-$  (en el que cada uno de  $n58$  y  $n60$  es un número entero de 0 a 6,  $n59$  es un número entero de 1 a 7 y la suma de  $n58$ ,  $n59$  y  $n60$  es un número entero de 1 a 7),
- 60      $-(\text{CH}_2)_{n61}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n62}-\text{NHS}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{n63}-$  (en el que cada uno de  $n61$  y  $n63$  es un número entero de 0 a 6,  $n62$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n61$ ,  $n62$  y  $n63$  es un número entero de 1 a 7),
- 65      $-(\text{CH}_2)_{n64}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n65}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n66}-$  (en el que cada uno de  $n64$  y  $n66$  es un número entero de 0 a 6,  $n65$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n64$ ,  $n65$  y  $n66$  es un número entero de 1 a 7),
- 70      $-(\text{CH}_2)_{n67}-\text{S}(\text{O})_{m8}-(\text{CH}_2)_{n68}-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n69}-$  (en el que cada uno de  $n67$  y  $n69$  es un número entero de 0 a 6,  $n68$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n67$ ,  $n68$  y  $n69$  es un número entero de 1 a 7, y  $m8$  es 0 ó 2),
- 75      $-(\text{CH}_2)_{n70}-\text{S}(\text{O})_{m9}-(\text{CH}_2)_{n71}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n72}-$  (en el que cada uno de  $n70$  y  $n72$  es un número entero de 0 a 6,  $n71$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n70$ ,  $n71$  y  $n72$  es un número entero de 1 a 7, y  $m9$  es 0 ó 2),
- 80      $-(\text{CH}_2)_{n73}-\text{S}(\text{O})_{m10}-(\text{CH}_2)_{n74}-\text{NHS}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{n75}-$  (en el que cada uno de  $n73$  y  $n75$  es un número entero de 0 a 6,  $n74$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n73$ ,  $n74$  y  $n75$  es un número entero de 1 a 7, y  $m10$  es 0 ó 2),
- 85      $-(\text{CH}_2)_{n76}-\text{S}(\text{O})_{m11}-(\text{CH}_2)_{n77}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n78}-$  (en el que cada uno de  $n76$  y  $n78$  es un número entero de 0 a 6,  $n77$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n76$ ,  $n77$  y  $n78$  es un número entero de 1 a 7, y  $m11$  es 0 ó 2),
- 90      $-(\text{CH}_2)_{n79}-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n80}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n81}-$  (en el que cada uno de  $n79$  y  $n81$  es un número entero de 0 a 6,  $n80$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n79$ ,  $n80$  y  $n81$  es un número entero de 1 a 7),
- 95      $-(\text{CH}_2)_{n82}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n83}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n84}-$  (en el que cada uno de  $n82$  y  $n84$  es un número entero de 0 a 6,  $n83$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n82$ ,  $n83$  y  $n84$  es un número entero de 1 a 7),
- 100     $-(\text{CH}_2)_{n85}-\text{NHS}(\text{O})\text{Z}-(\text{CH}_2)_{n86}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n87}-$  (en el que cada uno de  $n85$  y  $n87$  es un número entero de 0 a 6,  $n86$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n85$ ,  $n86$  y  $n87$  es un número entero de 1 a 7),
- 105     $-(\text{CH}_2)_{n88}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n89}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n90}-$  (en el que cada uno de  $n88$  y  $n90$  es un número entero de 0 a 6,  $n89$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n88$ ,  $n89$  y  $n90$  es un número entero de 1 a 7),
- 110     $-(\text{CH}_2)_{n91}-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n92}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n93}-$  (en el que cada uno de  $n91$  y  $n93$  es un número entero de 0 a 6,  $n92$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n91$ ,  $n92$  y  $n93$  es un número entero de 1 a 7),

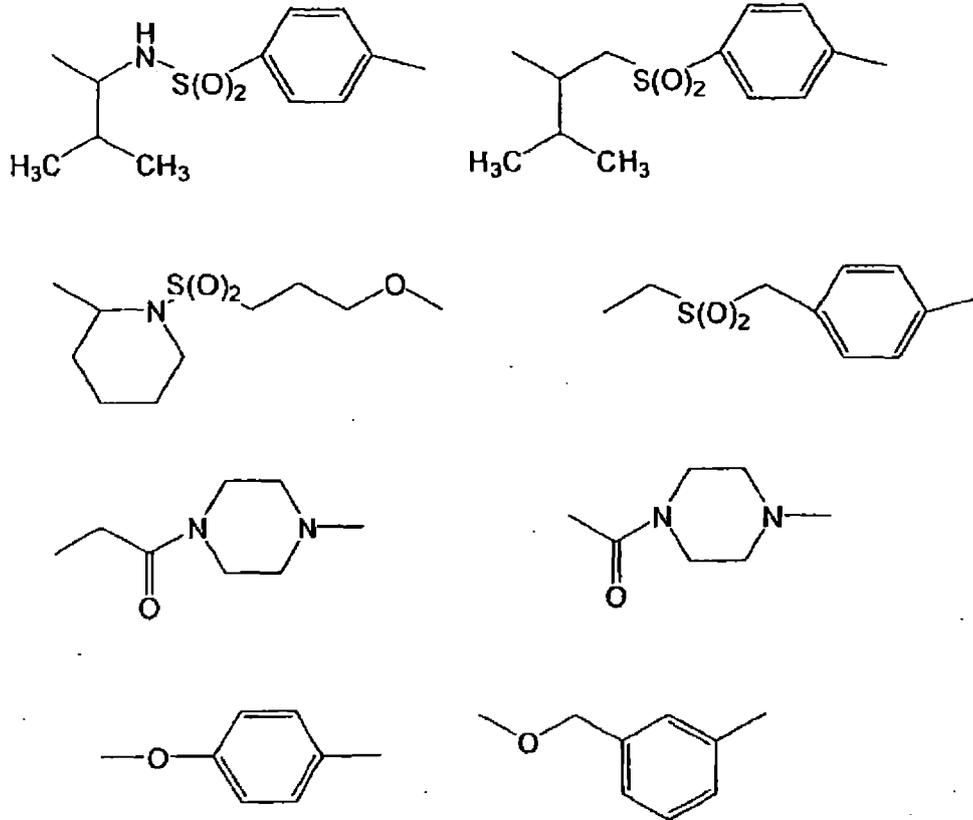
- 5  $-(\text{CH}_2)_{n94}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n95}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n96}$  (en el que cada uno de  $n94$  y  $n96$  es un número entero de 0 a 6,  $n95$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n94$ ,  $n95$  y  $n96$  es un número entero de 1 a 7),
- 5  $-(\text{CH}_2)_{n97}-\text{NHS}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{n98}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n99}$  (en el que cada uno de  $n97$  y  $n99$  es un número entero de 0 a 6,  $n98$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n97$ ;  $n98$  y  $n99$  es un número entero de 1 a 7),
- 10  $-(\text{CH}_2)_{n100}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n101}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n102}$  (en el que cada uno de  $n100$  y  $n102$  es un número entero de 0 a 6,  $n101$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n100$ ,  $n101$  y  $n102$  es un número entero de 1 a 7),
- 10  $-(\text{CH}_2)_{n103}-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{n104}-\text{S}(\text{O})_{m12}-(\text{CH}_2)_{n105}$  (en el que cada uno de  $n103$  y  $n105$  es un número entero de 0 a 6,  $n104$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n103$ ,  $n104$  y  $n105$  es un número entero de 1 a 7, y  $m12$  es 0 ó 2),
- 15  $-(\text{CH}_2)_{n106}-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n107}-\text{S}(\text{O})_{m13}-(\text{CH}_2)_{n108}$  (en el que cada uno de  $n106$  y  $n108$  es un número entero de 0 a 6,  $n107$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n106$ ,  $n107$  y  $n108$  es un número entero de 1 a 7, y  $m13$  es 0 ó 2),
- 15  $-(\text{CH}_2)_{n109}-\text{NHS}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{n110}-\text{S}(\text{O})_{m14}-(\text{CR}_2)_{n111}$  (en el que  $n109$  y  $n111$  es un número entero de 0 a 6,  $n110$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n109$ ,  $n110$  y  $n111$  es un número entero de 1 a 7, y  $m14$  es 0 ó 2),
- 20  $-(\text{CH}_2)_{n112}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n113}-\text{S}(\text{O})_{m15}-(\text{CH}_2)_{n114}$  (en el que cada uno de  $n112$  y  $n114$  es un número entero de 0 a 6,  $n113$  es un número entero de 1 a 7, la suma de  $n112$ ,  $n113$  y  $n114$  es un número entero de 1 a 7, y  $m15$  es 0 ó 2),
- 20  $-(\text{CH}_2)_{n115}-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_{n116}-\text{NR}-(\text{CH}_2)_{n117}$  (en el que cada uno de  $n115$  y  $n117$  es un número entero de 0 a 6,  $n116$  es un número entero de 1 a 7, y la suma de  $n115$ ,  $n116$  y  $n117$  es un número entero de 1 a 7),
- 25 y similares.

El "espaciador que tiene de 2 a 10 átomos" tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes en una posición o posiciones sustituibles), y como sustituyentes pueden mencionarse, (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo amino, (v) un grupo mono- o di-alquilamino  $\text{C}_{1-6}$ , (vi) un grupo aralquilamino  $\text{C}_{7-16}$ , (vii) un grupo alquil  $\text{C}_{1-6}$ -carbonilamino, (viii) un grupo alquilsulfonilamino  $\text{C}_{1-6}$ , (ix) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares, (x) un grupo aralquiloxi  $\text{C}_{7-16}$ , (xi) un grupo arilo  $\text{C}_{6-14}$ , (xii) un grupo alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , (xiii) un grupo tiol, (xiv) un grupo alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , (xv) un grupo aralquiltio  $\text{C}_{7-16}$ , (xvi) un grupo heterocíclico-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (xvii) un grupo alquilsulfonilo  $\text{C}_{1-6}$ , (xviii) un grupo carbamoilo, (xix) un grupo mono- o di-alquilamino- $\text{C}_{1-6}$ -tiocarbonilo, (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo- $\text{C}_{1-6}$ -tio, (xxi) un grupo nitro, (xxii) un grupo carboxilo, (xxiii) un grupo alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ -carbonilo, (xxiv) un grupo alquil  $\text{C}_{1-6}$ -carbonilo y similares.

Además, cuando la estructura parcial del "espaciador que tiene de 2 a 10 átomos" contiene  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , el  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  puede estar reemplazado por un doble enlace o un triple enlace.

Además, los sustituyentes del "espaciador que tiene de 2 a 10 átomos" están opcionalmente enlazados entre sí para formar un anillo (un cicloalcano  $\text{C}_{3-7}$  (ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano), un areno  $\text{C}_{6-14}$  (benceno, naftaleno, etc.), un heterociclo no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, etc.), un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, furazano, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, etc.), etc.). Como espaciador preferido, en el que los sustituyentes están opcionalmente enlazados entre sí para formar un anillo, pueden mencionarse los que se mencionan a continuación.

55



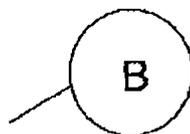
5 Y es preferentemente un espaciador que tiene de 2 a 7 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, más preferentemente un espaciador que tiene de 2 a 6 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes.

Además, Y es más preferentemente el espaciador preferido mencionado anteriormente, en el que los sustituyentes están opcionalmente enlazados entre sí para formar un anillo, o un espaciador que se muestra a continuación.

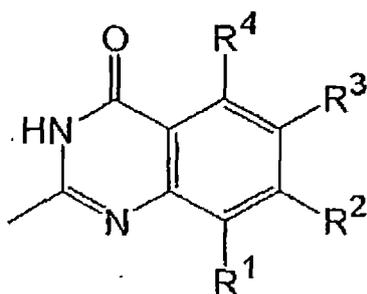
10  $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{O}-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$

15 En particular, Y es preferentemente un espaciador que se muestra a continuación.  $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$  o  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$

(4) el grupo representado por la fórmula



20 es un grupo representado por la fórmula



en la que

5 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un átomo de halógeno,

10 (iii) un grupo ciano,

(iv) un grupo hidroxilo,

(v) un grupo nitro,

(vi) un grupo carboxilo,

15 (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

20 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xiv) un grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xv) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xvi) un grupo tiol,

(xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

25 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xix) un grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo-tio,

(xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

30 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

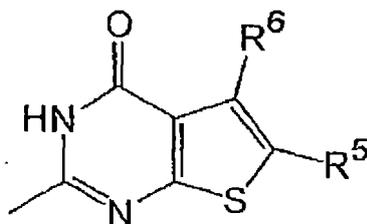
(xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarbonilo-tio,

35 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

(xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

40 un grupo representado por la fórmula



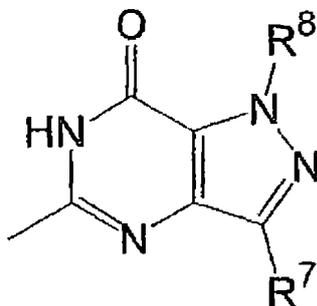
en la que

45 cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un átomo de halógeno,

- (iii) un grupo ciano,
- (iv) un grupo hidroxilo,
- (v) un grupo nitro,
- (vi) un grupo carboxilo,
- 5 (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- 10 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xiv) un grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xv) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xvi) un grupo tiol,
- 15 (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xix) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,
- (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo-tio,
- 20 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarbonilo-tio,
- 25 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o
- (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o
- 30 un grupo representado por la fórmula



- 35 en la que
- 36 cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  es

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un átomo de halógeno,
- 40 (iii) un grupo ciano,
- (iv) un grupo hidroxilo,
- (v) un grupo nitro,
- (vi) un grupo carboxilo,
- (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- 45 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- 50 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xiv) un grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xv) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (xvi) un grupo tiol,
- (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- 55 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xix) un grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,

(xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio,

5 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

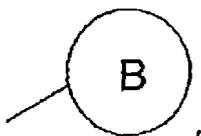
(xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,

10 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

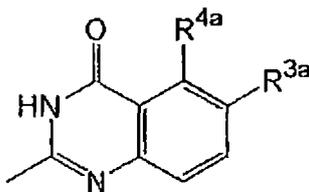
(xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

15 Como el grupo representado por la fórmula



se prefieren,

20 un grupo representado por la fórmula



25 en la que

cada uno de  $R^{3a}$  y  $R^{4a}$  es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un átomo de halógeno,

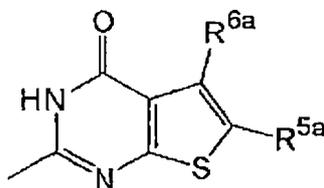
30 (iii) un grupo ciano,

(iv) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

(v) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o

(vi) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

35 un grupo representado por la fórmula



40 en la que

cada uno de  $R^{5a}$  y  $R^{6a}$

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

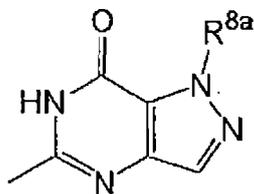
45 (iii) un grupo ciano,

(iv) un átomo de halógeno,

(v) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o

(vi) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4

heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y un grupo representado por la fórmula



5

en la que

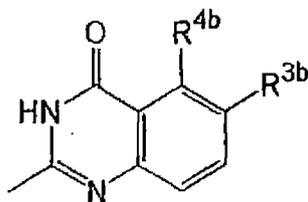
R<sup>8a</sup> es

10

- (i) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o
- (ii) un arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes.

De estos, se prefieren particularmente, un grupo representado por la fórmula

15



en la que

20

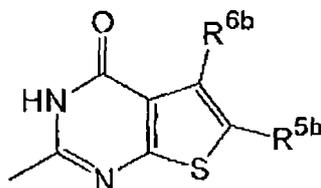
R<sup>3b</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo amino, (v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>; y

25

R<sup>4b</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>, que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (b) un grupo carboxilo, (iv) un grupo aralquilamino C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente un grupo triazoliloxi-alcoxi C<sub>1-6</sub>, o (v) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (b) un grupo carboxilo,

30

un grupo representado por la fórmula



en la que

35

R<sup>5b</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, o (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

y

40

R<sup>6b</sup> es

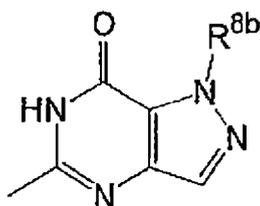
45

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un átomo de halógeno,
- (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,

(v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> que tiene opcionalmente un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-5</sub> o un grupo carboxilo y (b) un grupo ciano, o

5 (vi) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y

un grupo representado por la fórmula

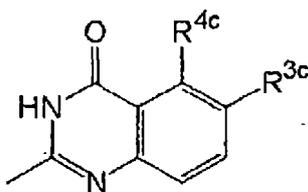


10 en la que

R<sup>8b</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> que tiene opcionalmente un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (b) un grupo carboxilo.

15 Especialmente, se prefieren,

un grupo representado por la fórmula

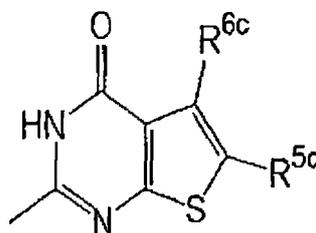


20 en la que

25 R<sup>3c</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo amino, (v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>4c</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo aralquilamino C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente un grupo triazoliloxi-alcoxi C<sub>1-6</sub> o (iv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un grupo carboxilo,

30 un grupo representado por la fórmula



35 en la que

R<sup>5c</sup> es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

40 y  
R<sup>6c</sup> es

(i) un átomo de hidrógeno,

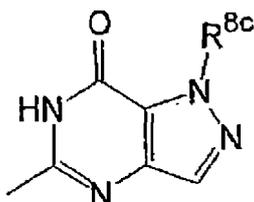
45 (ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un grupo

ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,

(iii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo aralquiloxi C<sub>7-14</sub>, que tiene opcionalmente un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> o un grupo carboxilo y (b) un grupo ciano, o

(iv) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y

un grupo representado por la fórmula



en la que

R<sup>8c</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente, un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y (b) un grupo carboxilo.

Como el "átomo de halógeno" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>4c</sup> o R<sup>6c</sup>, pueden mencionarse un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Como el "grupo alcoxycarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>3a</sup> o R<sup>4a</sup>, pueden mencionarse un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etc.), que tiene opcionalmente un sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>.

Como el "grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup> o R<sup>4a</sup>, pueden mencionarse, por ejemplo,

- (i) un grupo amino,
- (ii) un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.),
- (iii) un grupo cicloalquilamino C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, etc.),
- (iv) un grupo arilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.),
- (v) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.),
- (vi) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, etc.),
- (vii) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbonilamino (por ejemplo, ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, etc.),
- (viii) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, etc.),
- (ix) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino, etc.),
- (x) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.)
- (xi) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, ciclopropilsulfonilamino, ciclobutilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino, ciclohexilsulfonilamino, etc.),
- (xii) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, etc.),
- (xiii) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, bencilsulfonilamino etc.),
- (xiv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino, propoxycarbonilamino, etc.),
- (xv) un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>-carbonilamino (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilamino, ciclobutiloxycarbonilamino, ciclopentiloxycarbonilamino, ciclohexiloxycarbonilamino, etc.),
- (xvi) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, feniloxycarbonilamino, etc.),
- (xvii) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino, etc.),
- (xviii) un grupo ureido,
- (xix) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-ureido (por ejemplo, metilureido, etilureido, dimetilureido, dietilureido, etc.)
- (xx) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-ureido (por ejemplo, ciclopropilureido, ciclobutilureido, etc.),
- (xxi) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-ureido (por ejemplo, fenilureido, etc.),
- (xxii) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-ureido (por ejemplo, bencilureido, etc.)

y similares. El "grupo aralquilamino C<sub>7-16</sub>" tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, y como los sustituyentes, pueden mencionarse un grupo triazoliloxi-alcoxi C<sub>1-6</sub> y similares.

- 5 Como el "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>8a</sup>, pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- 10 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo),  
 (2) un grupo ciano,  
 (3) un grupo hidroxilo,  
 (4) un grupo nitro,  
 (5) un grupo formilo,  
 15 (6) un grupo amino,  
 (7) un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.),  
 (8) a mono- o di-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-amino (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, diciticlopropilamino, diciticlobutilamino, etc.),  
 20 (9) un grupo mono- o di-aril C<sub>6-16</sub>-amino (por ejemplo, fenilamino, difenilamino, etc.),  
 (10) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-14</sub>-amino (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino, etc.),  
 (11) a alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, etc.),  
 (12) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.),  
 25 (13) un grupo alquilino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etilino, propilino, etc.),  
 (14) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etenilo, propenilo, etc.),  
 (15) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.),  
 (16) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.) que tiene opcionalmente (a) un grupo alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.) o (b) un grupo carboxilo,  
 30 (17) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo, etc.) que tiene opcionalmente (a) un grupo alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.) o (b) un grupo carboxilo,  
 (18) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.),  
 35 (19) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc.),  
 (20) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniloxi, etc.) que tiene opcionalmente (a) un grupo alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.) o (b) un grupo carboxilo,  
 (21) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi, etc.) que tiene opcionalmente (a) un grupo alcocarbonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.) o  
 40 (b) un grupo carboxilo,  
 (22) un grupo carboxilo,  
 (23) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.),  
 (24) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo, ciclobutiloxycarbonilo, etc.),  
 45 (25) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo etc.),  
 (26) un grupo C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, etc.),  
 (27) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, etc.),  
 (28) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.),  
 (29) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, fenilcarbonilo, etc.),  
 50 (30) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, etc.),  
 (31) un grupo carbamoilo,  
 (32) un grupo tiocarbamoilo,  
 (33) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, etc.),  
 55 (34) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, etc.),  
 (35) un aril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, etc.),  
 (36) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.),  
 (37) un grupo tiol,  
 (39) un grupo cicloalquiltio C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, etc.),  
 60 (39) un grupo cicloalquiltio C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropiltio, ciclobutiltio, etc.),  
 (40) un grupo ariltio C<sub>6-14</sub>, por ejemplo, feniltio, etc.),  
 (41) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltio, etc.),  
 (42) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, etc.),  
 (43) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, etc.),  
 65 (44) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.),  
 (45) un grupo aralquilsulfonilo C<sub>7-15</sub> (por ejemplo, bencilsulfonilo, etc.),

- (46) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo, tiornorfolinilo, piperazinilo, etc.),
- 5 (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.),
- 10 (48) un grupo ureido,  
 (49) un grupo alquileureido C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilureido, etilureido, propilureido, etc.) y  
 (50) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-ureido (por ejemplo, ciclopropilureido, ciclobutilureido, etc.),  
 (51) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-ureido (por ejemplo, fenilureido, 1-naftilureido, 2-naftilureido, etc.),  
 (52) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-ureido (por ejemplo, bencilureido, etc.) y similares.
- 15

Como el "grupo alqueno que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, pueden mencionarse un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 2-metilalilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>.

20

Como el "grupo alquino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo alquino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyente" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>.

25

Como el "grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, puede mencionarse un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftil, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>.

30

Como el "grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup> o R<sup>4a</sup>, puede mencionarse un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexiloxi, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, y similares.

35

Como el "grupo aralquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, y similares.

40

Como el "grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, y similares.

45

Como el "grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, y similares.

50

Como el "grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltio, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, y similares.

55

Como el "grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4

60

65

5 heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, pueden mencionarse, por ejemplo, furiltio, tieniltio, pirroliltio, oxazoliltio, isoxazoliltio, tiazoliltio, isotiazoliltio, imidazoliltio, pirazoliltio, 1,2,3-oxadiazoliltio, 1,2,4-oxadiazoliltio, 1,3,4-oxadiazoliltio, furazaniltio, 1,2,3-tiadiazoliltio, 1,2,4-tiadiazoliltio, 1,3,4-tiadiazoliltio, 1,2,3-triazoliltio, 1,2,4-triazoliltio, tetrazoliltio, piridiltio, piridaziniltio, pirimidiniltio, piraziniltio, triaziniltio y similares.

10 Como el "grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo mono- o di-alquilcarbamoil C<sub>1-6</sub>-tio (por ejemplo, metilcarbamoiltio, etilcarbamoiltio, propilcarbamoiltio, butilcarbamoiltio, pentilcarbamoiltio, hexilcarbamoiltio, dimetilcarbamoiltio, dietilcarbamoiltio, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, o R<sup>6a</sup>, y similares.

15 Como el "grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyente" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyente" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, y similares.

20 Como el "grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilo, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" mencionado anteriormente para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6a</sup>, y similares.

25 Como el "grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse un grupo aralquilsulfonilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilsulfonilo, etc.) que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes similares al sustituyente o sustituyentes del "grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>6b</sup>, y similares.

30 Como el "grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, etc.), un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo, dibencilcarbamoilo, etc.) y similares.

35 Como el "grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>9</sup>, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-tiocarboniloxi (por ejemplo, metilaminotiocarboniloxi, etilaminotiocarboniloxi, propilaminotiocarboniloxi, butilaminotiocarboniloxi, dimetilaminotiocarboniloxi, dietilaminotiocarboniloxi, etc.) y similares.

40 Como el "grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>, pueden mencionarse, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares.

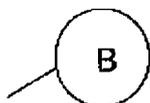
45 Como el "grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup>, pueden mencionarse, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares.

55 El compuesto (I) es preferentemente un compuesto, en el que

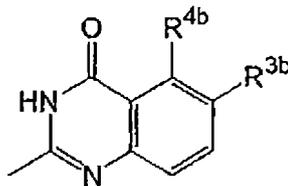
A es un grupo triazolilo;

X es CH o N;

60 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>- o -C(O)-NH-; y un grupo representado por la fórmula



es un grupo representado por la fórmula

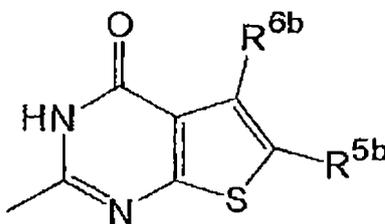


5 en la que

R<sup>3b</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo amino, (v) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o (vi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>; y

10 R<sup>4b</sup> es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno o (iii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o

un grupo representado por la fórmula



15 en la que

R<sup>5b</sup> es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

20 y

R<sup>6b</sup> es

25 (i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub> o un grupo carboxilo, o (b) un grupo ciano, o

30 (iii) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

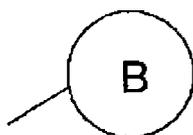
particular y preferentemente un compuesto, en el que

35 A es un grupo triazolilo;

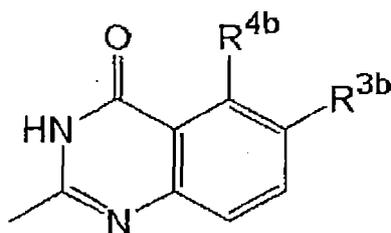
X es CH o N;

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O- o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-; y

40 un grupo representado por la fórmula



45 es un grupo representado por la fórmula

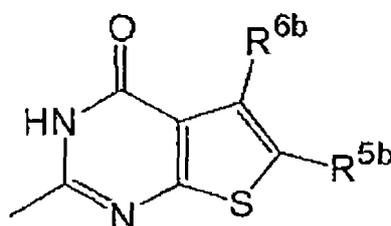


en la que

5  $R^{3b}$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, (iii) un grupo ciano, (iv) un grupo amino, (v) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o (vi) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ; y

$R^{4b}$  es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno, o (iii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o un grupo representado por la fórmula

10



en la que

15  $R^{5b}$  es (i) un átomo de hidrógeno o (ii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

y

20  $R^{6b}$  es

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que tiene opcionalmente (a) un grupo aralquiloxi  $C_{7-16}$  que tiene opcionalmente un grupo alcóxicarbonilo  $C_{1-6}$  o un grupo carboxilo o (b) un grupo ciano,

25 (iii) un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Para ser específicos, el compuesto (I) es particular y preferentemente

30

4-oxo-5-fenil-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

35

5-(2-clorofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

40

5-(3-metilfenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,

5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida, o

45

5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida, o una sal de los mismos.

Los procedimientos de producción del compuesto de la presente invención se muestran a continuación.

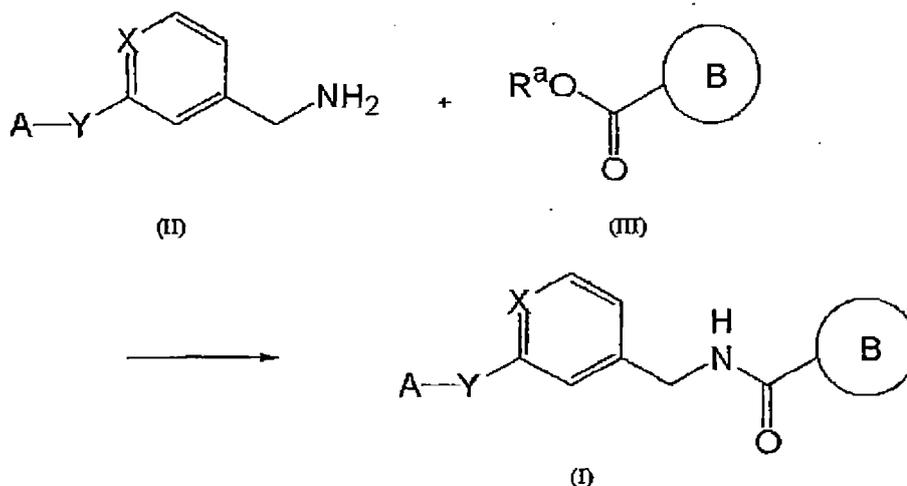
50

El compuesto (I) o una sal del mismo y un compuesto de partida del mismo pueden producirse por un procedimiento conocido *per se*, por ejemplo, un procedimiento que se muestra en los siguientes esquemas, y similares. A continuación, "temperatura ambiente" significa generalmente de 0 a 30 °C y cada símbolo en las fórmulas químicas

estructurales que se describen en los esquemas significa lo mismo que se ha definido anteriormente, a menos que se especifique otra cosa. Los compuestos en las formulas incluyen realizaciones que forman una sal, y como dicha sal, pueden mencionarse, por ejemplo, aquellas similares a la sal del compuesto (I) y similares.

- 5 Los compuestos obtenidos en las etapas respectivas pueden usarse en forma de a mezcla de reacción o como un producto en bruto para la siguiente reacción. También pueden aislarse de la mezcla de reacción por procedimientos convencionales, y pueden purificarse fácilmente por medios de separación, tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares.
- 10 A continuación, se muestran los esquemas de reacción. Cuando un compuesto en las fórmulas está disponible en el mercado, el producto disponible en el mercado puede usarse según está.

[Esquema 1]



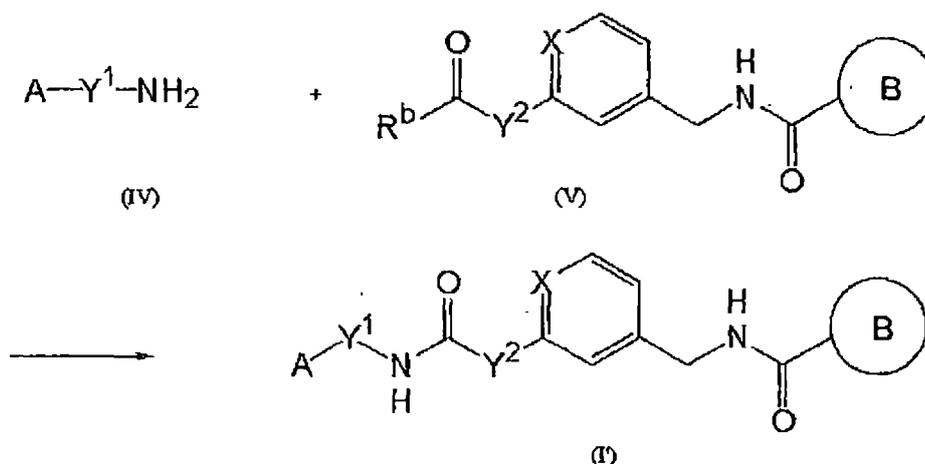
- 15 en la que  $\text{R}^a$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.
- 20 El compuesto (I) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (II) o una sal del mismo con el compuesto (III) o una sal del mismo.
- Como se usa en la presente memoria, el grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  para  $\text{R}^a$  se refiere a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo o similares.
- 25 En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula (III) o una sal del mismo se usa en una cantidad de 0,1 a 10 mol, preferentemente de 0,2 a 5 mol, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (II) o una sal del mismo.
- 30 Como disolvente para esta reacción, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol y similares, éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, ésteres, tales como acetato de etilo y similares, hidrocarburos halógenados, tales como cloroformo, diclorometano y similares, nitrilos, tales como acetonitrilo y similares, amidas, tales como N, N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares pueden usarse solos o en combinación de dos o más.
- 35 Además, esta reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como dicha base, pueden usarse, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como (hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y similares, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, amidas de metal alcalino, tales como amida sódica y similares, alcóxidos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y similares, y similares), bases orgánicas (aminas alifáticas, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina y similares, bases aromáticas, tales como piridina y similares, y similares) y similares. Aunque la cantidad de la base que debe usarse puede variar dependiendo de la clase del compuesto, disolvente que se use y otras condiciones de reacción, ésta es generalmente de 0,1 a 10 mol, preferentemente de 0,2 a 5 mol, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (H) o una sal del mismo. La reacción se realiza en un intervalo de temperatura generalmente de  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ . Aunque el tiempo de reacción puede variar dependiendo de la clase del compuesto, la temperatura de reacción y similares, este es de aproximadamente 1 h a 96 h, preferentemente, de aproximadamente 1 h a 48 h.
- 45

Además, esta reacción se realiza ventajosamente en radiación por microondas. La potencia eléctrica para la irradiación por microondas es de 50 a 1200 vatios, preferentemente de 50 a 250 vatios. La irradiación se realiza usando microondas que tienen una frecuencia en el intervalo de 850 a 25000 MHz, preferentemente en el intervalo de  $896 \pm 10$  MHz,  $915 \pm 25$  MHz,  $2375 \pm 50$  MHz,  $2450 \pm 50$  MHz,  $5800 \pm 75$  MHz o  $24125 \pm 125$  MHz.

5 Los compuestos representados por la fórmula (II) y la fórmula (III) o sales de los mismos pueden producirse fácilmente de acuerdo con un procedimiento conocido *per se* o un procedimiento análogo del mismo.

10 El compuesto (I') y el compuesto (I''), en los que Y, en ambos, es un enlazador que contiene un enlace de amida, también pueden producirse de acuerdo con el Esquema 2 y el Esquema 3.

[Esquema 2]



15 en el que  $R^b$  es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que  $Y^1NHC(O)Y^2$  es un espaciador representado por Y, que contiene una estructura de amida, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

20 El compuesto (I') se obtiene amidando el compuesto (V) con el compuesto (IV). Como se usa en la presente memoria, el átomo de halógeno para  $R^b$  se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y el grupo alcoxi  $C_{1-6}$  se refiere a metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi o similares.

25 En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula (V) o una sal del mismo se usa en una cantidad de 0,1 a 10 moles, preferentemente de 0,2 a 5 moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo.

30 Como disolvente para esta reacción pueden usarse, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol y similares, éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres, tales como acetato de etilo y similares, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano y similares, nitrilos, tales como acetonitrilo y similares, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares, solos o en combinación de dos o más.

35 Esta reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo un agente de condensación (por ejemplo, hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), etc.).

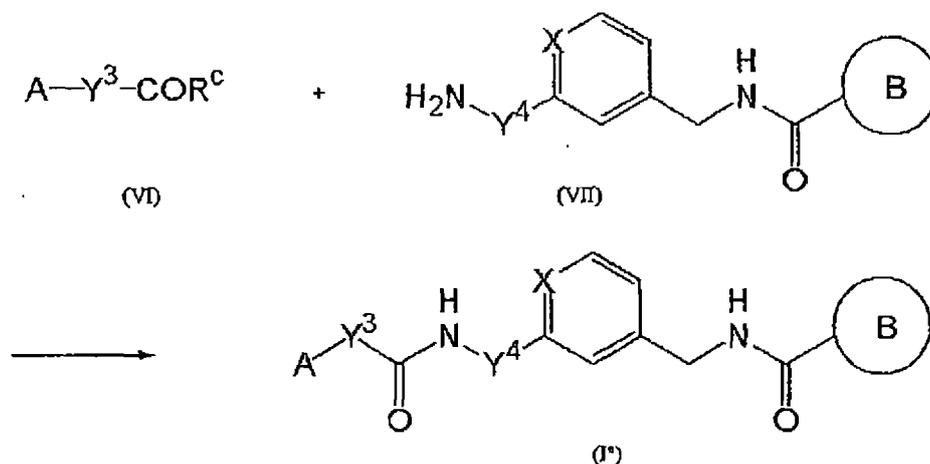
40 Además, esta reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como dicha base, pueden usarse, por ejemplo, bases inorgánicas (hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y similares, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, amidas de metal alcalino, tales como amida sódica y similares, alcóxidos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y similares, y similares), bases orgánicas (aminas alifáticas, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina y similares, bases aromáticas, tales como piridina y similares, y similares) y similares. Aunque la cantidad de la base que se usa puede variar dependiendo de la clase del compuesto, disolvente que se use y otras condiciones de reacción, esta es generalmente de 0,1 a 10 moles, preferentemente de 0,2 a 5 moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo. La reacción se realiza en un intervalo de temperaturas generalmente de  $-50$  °C a  $200$  °C, preferentemente de  $-20$  °C a  $150$  °C. Aunque el tiempo de reacción puede variar dependiendo de la clase del

50

compuesto, la temperatura de reacción y similares, este de aproximadamente 1 h a 96 h, preferentemente de aproximadamente 1 h a 48 h.

[Esquema 3]

5



10

en el que  $R^c$  es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $Y^3C(O)NHY^4$  es un espaciador representado por Y, que contiene una estructura de amida y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

15

En esta reacción, el compuesto representado por la fórmula (VII) o una sal del mismo se usa en una cantidad de 0,1 a 10 moles, preferentemente de 0,2 a 5 moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VI) o una sal del mismo.

20

Como disolvente para esta reacción pueden usarse, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol y similares, éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, ésteres, tales como acetato de etilo y similares, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano y similares, nitrilos, tales como acetonitrilo y similares, amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y similares, y similares, solos o en combinación de dos o más.

25

Esta reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo un agente de condensación (por ejemplo, hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), diciclohexilcarbodiimida (DCC), etc.).

30

Además, esta reacción puede realizarse ventajosamente añadiendo una base. Como dicha base pueden usarse, por ejemplo, bases inorgánicas (hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y similares, carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y similares, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico, hidruro potásico y similares, amidas de metal alcalino, tales como amida sódica y similares, alcóxidos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y similares, y similares), bases orgánicas (aminas alifáticas, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y similares, bases aromáticas, tales como piridina y similares, y similares) y similares. Aunque la cantidad de la base que se usa puede variar dependiendo de la clase del compuesto, disolvente que se use y otras condiciones de reacción, esta es generalmente de 0,1 a 10 moles, preferentemente de 0,2 a 5 moles, por 1 mol del compuesto representado por la fórmula (VI) o una sal del mismo. La reacción se realiza en un intervalo de temperaturas generalmente de  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ . Aunque el tiempo de reacción puede variar dependiendo de la clase del compuesto, la temperatura de reacción y similares, este es de aproximadamente 1 h a 96 h, preferentemente de aproximadamente 1 h a 48 h.

40

En cada una de las reacciones mencionadas anteriormente, cuando los compuestos de partida tienen un grupo funcional reactivo (por ejemplo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, etc.) como un sustituyente, dichos grupos pueden protegerse con los grupos protectores que se usan generalmente en química de péptidos y similares. En tal caso, si fuera necesario, dichos grupos protectores pueden eliminarse para obtener los compuestos objetivo después de las reacciones. Dichos grupos protectores pueden introducirse o eliminarse por procedimientos conocidos *per se*, tales como el procedimiento descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed. (1999), editado por Theodara W. Greene, Peter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience, o un procedimiento análogo al mismo.

45

Las reacciones mencionadas anteriormente pueden combinarse además con una o más de las reacciones de hidrólisis conocidas, reacción de desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de oxidación, reacción de ciclación, reacción de alargamiento de la cadena de carbono y reacción de intercambio de sustituyente a petición, por las que el compuesto (I) también puede producirse.

5 El compuesto (I) puede aislarse y purificarse por medios conocidos, tales como transferencia de fase, concentración, extracción de disolvente, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

10 Cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de un compuesto libre, éste puede convertirse en una sal objetivo por un procedimiento conocido *per se* o un procedimiento análogo al mismo, y cuando por el contrario se obtiene en forma de una sal, ésta puede convertirse en una forma libre o sal objetivo diferente por un procedimiento conocido *per se* o un procedimiento análogo al mismo.

15 Como la sal del compuesto (I) pueden mencionarse, por ejemplo, sal metálica, sal de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácido básicas o ácidas y similares. Como ejemplos preferidos de dicha sal metálica pueden mencionarse, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sal sódica, sal potásica y similares, sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares. Como ejemplos preferidos de sales con base orgánica  
20 pueden mencionarse, por ejemplo, sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, colina y similares. Como ejemplos preferidos de sales con ácido inorgánico pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Como ejemplos preferidos de sales con aminoácido básico pueden mencionarse, por ejemplo, sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Como  
25 ejemplos preferidos de sales con aminoácido ácido pueden mencionarse, por ejemplo, sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares. De estas, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Cuando, por ejemplo, el compuesto tiene un grupo funcional ácido en el, sales inorgánicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, etc.) y similares, sal de amonio (por ejemplo, colina, etc.) y similares, y cuando el compuesto tiene un grupo  
30 funcional básico en el, por ejemplo, sales con ácido inorgánico, tales como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y sales con ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, pueden mencionarse.

35 El compuesto (I), o una sal del mismo de la presente invención, posee una actividad inhibidora superior de la MMP, particularmente, una actividad inhibidora de la MMP-13.

Además, el compuesto (I) de la presente invención muestra una baja toxicidad y es inocuo.

40 Por consiguiente, el compuesto (I) de la presente invención, que posee una acción inhibidora superior de la MMP, particularmente una acción inhibidora de la MMP-13, es útil como un fármaco inócuo para la profilaxis o el tratamiento de todas las enfermedades asociadas con la MMP, tales como artropatías (por ejemplo, osteoartritis, espondiloartropatía, artritis reumatoide (reumatismo articular) y similares), discos intervertebrales degenerados, lesión del cartilago, tendinitis, artritis, dolor muscular, osteoporosis, cáncer (por ejemplo, tumores y similares tales  
45 como tumores primarios, metastásicos o recurrentes, tal como cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, (cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal), cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de cabeza y cuello (cáncer lingual, cáncer faríngeo, cáncer laríngeo), tumor cerebral, schwannoma, cáncer no microcítico pulmonar, carcinoma microcítico pulmonar, cáncer de hígado, cáncer renal, cáncer del tracto biliar, cáncer uterino (cáncer endometrial, cáncer cervical), cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, angioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer tiroideo, osteoma, osteoma,  
50 angiomatosis, angiofibroma, sarcoma de retina, cáncer de pene, tumor sólido pediátrico, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por SIDA, tumor del seno maxilar, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso, leiomiomasarcoma, rhabdomiosarcoma, liposarcoma, histeromioma, osteoblastoma, osteosarcoma, condrosarcoma, mesotelioma canceroso, leucemia y similares), enfermedades periodontales, úlcera corneal, degeneración macular asociada con la edad, otras enfermedades oculares, úlcera crónica, úlcera de piel, cicatrización anómala de heridas, reabsorción ósea patológica (enfermedad de Paget y similares), osteopenia, nefritis, angiogénesis, restenosis, aterosclerosis, aneurisma (aneurisma aórtico abdominal, etc.), arterioesclerosis, infarto de miocardio, infarto cerebral, asma, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis hepática, hepatitis, diabetes, enfermedades del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, endometriosis, enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn,  
55 enfermedad de Sjogren y similares), choque, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), reacción de injerto contra huésped, infiltración o metástasis de cáncer y similares, en mamíferos (por ejemplo, un ratón, una rata, un hámster, una cobaya, un conejo, un gato, un perro, una vaca, un caballo, un cerdo, una oveja, un mono, un ser humano, etc.), o como un profiláctico, particularmente como un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.

65 Las preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto (I) de la presente invención también pueden estar

en cualquiera de las preparaciones sólidas de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas y similares y en cualquiera de las formas líquidas de jarabes, emulsiones, inyecciones y similares.

5 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden producirse mediante cualquier método convencional, por ejemplo, mezcla, amasado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento, esterilización, emulsificación, etc., de acuerdo con las formas de las preparaciones a producir. Para la producción de tales preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, puede hacerse referencia a cada uno de los apartados en los Principios Generales para las preparaciones farmacéuticas en la Farmacopea Japonesa. Además, las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en una preparación de liberación prolongada conteniendo los ingredientes activos y compuestos poliméricos biodegradables. La preparación de liberación prolongada puede producirse de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-9-263545.

15 En las preparaciones farmacéuticas de la presente invención, el contenido del compuesto (I) varía dependiendo de la forma de la preparación, pero es generalmente aproximadamente de 0,01 a 100% en peso, de manera preferente aproximadamente de 0,1 a 50% en peso, más preferentemente de 0,5 a 20% en peso del peso total de la preparación.

20 Cuando el compuesto (I) de la presente invención se usa como las preparaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, este puede usarse solo o mezclado con un vehículo adecuado farmacológicamente aceptable, tal como excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, ácido alginico, gelatina, polivinilpirrolidona, etc.), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.), disgregantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica, talco, etc.), diluyentes (por ejemplo, agua para inyección, solución salina fisiológica, etc.) y, si se desea, con aditivos (por ejemplo, un estabilizante, un conservante, un colorante, una fragancia, un ayudante de la disolución, un emulsionante, un tampón, un agente isotónico, etc.) y similares mediante métodos convencionales. El compuesto puede formularse en preparaciones sólidas tales como polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, cápsulas, etc., o en preparaciones líquidas tales como inyección, etc., y puede administrarse por vía oral o por vía parenteral. Además, el compuesto (I) puede administrarse en forma de una formulación para la administración local o directamente en la parte enferma que posee una artropatía. En el último caso, se prefiere la inyección. El compuesto (I) también puede administrarse como una formulación parenteral para administración local (por ejemplo, una formulación para inyección para las vías intramuscular, subcutánea, intraórgano y en el sitio (próxima a una articulación), como una forma sólida tal como un implante, gránulo, polvo, como una forma líquida tal como una suspensión, una pomada, etc.).

35 Por ejemplo, puede obtenerse una formulación práctica para inyección mezclando el compuesto (I) con un dispersante (por ejemplo, un tensioactivo tal como Tween 80, HCO-60, etc., carboximetilcelulosa, alginato de sodio, un polisacárido tal como ácido hialurónico, polisorbato, etc.), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, etc.), un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, etc.), un tampón (por ejemplo, carbonato cálcico, etc.), un agente ajustador de pH (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio, etc.) y similares, en una suspensión acuosa. Además, la formulación obtenida de esta manera se prepara en una formulación de uso práctico para inyección dispersándola con un aceite de origen vegetal tal como aceite de sésamo o aceite de maíz o con una mezcla de los mismos con fosfolípidos tales como lecitina o con triglicéridos de cadena media (por ejemplo, Miglyol 812, etc.) como en una suspensión en aceite.

45 En particular, cuando tal formulación se administra directamente en la cavidad articular de un paciente que padece una artropatía, para la administración local, la formulación puede producirse dispersando el compuesto (I) en una preparación de ácido hialurónico para inyección (por ejemplo, el producto de Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.; ARTZ) como medio de dispersión. El ácido hialurónico usado en el medio de dispersión puede ser una sal del mismo no tóxica y los ejemplos incluyen una sal metálica alcalina, tal como sodio, potasio y similares o una sal metálica alcalinotérrica, tal como magnesio, calcio y similares, prefiriéndose particularmente una sal de sodio. El peso molecular del ácido hialurónico o de una sal del mismo no tóxica es de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 5.000.000 (medido por el método de viscosidad), preferentemente de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 3.000.000 y más preferentemente de aproximadamente 700.000 a 2.500.000.

55 En esta dispersión, la concentración final del ácido hialurónico o del hialuronato sódico es adecuadamente menor de 1% (p/v) con respecto a la viscosidad para aspectos de comodidad de diferentes manipulaciones y administración y similares, preferentemente de aproximadamente de 0,02 a menos de 1%, e incluso más preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1% (p/v).

60 El medio de dispersión puede contener un agente ajustador de pH, un anestésico local, antibióticos, un agente solubilizante, un agente isotónico, un agente anti-adsorción, un glucosaminoglucano, polisacáridos y similares mediante un método de por sí conocido. Los ejemplos preferidos incluyen manitol, sorbitol, cloruro de sodio, glicina, acetato de amonio o una proteína acuosa que puede administrarse en los líquidos corporales sin mostrar ninguna actividad farmacológica sustancial. El glucosaminoglucano incluye ácido hialurónico, condroitina, sulfato de condroitina A, sulfato de condroitina C, dermatán sulfato, heparina, heparán sulfato, quetarán sulfato y similares. El polisacárido incluye un polisacárido ácido tal como ácido argínico.

65

- La proteína acuosa mencionada anteriormente puede ser cualquiera que sea soluble en agua, una solución salina fisiológica o un tampón y los ejemplos incluyen albúmina de suero humano, seroglobulina humana colágeno, gelatina y similares. El agente ajustador de pH incluye, por ejemplo, glicina, acetato de amonio, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares. El anestésico local incluye, por ejemplo, clorobutanol, clorhidrato de xilocaína y similares. El antibiótico incluye, por ejemplo, gentamicina y similares. El agente solubilizante incluye, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol 400 y similares. El agente isotónico incluye, por ejemplo, manitol, sorbitol, cloruro de sodio y similares. El agente anti-adsorción incluye, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán y similares.
- Adicionalmente, cuando el medio de dispersión contiene una proteína acuosa, el contenido de la proteína acuosa en la preparación para una sola dosis es preferentemente de 0,05 a 50 mg, más preferentemente de 0,5 a 20 mg e incluso más preferentemente de 0,75 a 10 mg. Tal preparación puede contener ácido fosfórico o una sal del mismo (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio, etc.).
- Cuando una preparación para inyección contiene ácido fosfórico o una sal del mismo, la concentración de fosfato de sodio o de fosfato de potasio en la preparación para inyección es aproximadamente de 0,1 mM a 500 mM, y preferentemente aproximadamente de 1 mM a 100 mM.
- La esterilización de una preparación puede realizarse ejecutando todo el proceso de producción en condiciones asépticas, esterilizando con rayos  $\gamma$ , añadiendo un conservante y similares, sin estar particularmente limitado.
- El agente profiláctico y terapéutico de la invención puede usarse en combinación con otros agentes. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) se usa como un agente terapéutico para artropatías, éste puede usarse en combinación con (i) un inhibidor de ciclooxigenasa (inhibidor de Cox-I o Cox-II), (ii) un fármaco antirreumático e inmunosupresor modificador de enfermedades, (iii) un agente biológico, (iv) un agente analgésico y antiinflamatorio, (v) un agente terapéutico para osteopatías, (vi) un inhibidor de la p38 MAP quinasa y/o un inhibidor de la producción del TNF- $\alpha$  o (vii) un inhibidor de la quinasa c-JUN N-terminal (JNK). Adicionalmente, cuando el compuesto (I) se usa como un agente anticanceroso, éste puede usarse en combinación con (viii) otros agentes anticancerosos.
- (i) Un inhibidor de ciclooxigenasa (inhibidor de Cox-I o Cox-II) incluye, por ejemplo, Celecoxib, Rofecoxib, un derivado de ácido salicílico tal como aspirina y similar, Diclofenaco, Indometacina, Loxoprofeno y similares.
- (ii) Un fármaco antirreumático e inmunosupresor modificador de enfermedades incluye, por ejemplo, metotrexato, Leflunomid, Prograf, sulfasalazina, D-penicilamina, un agente de oro oral, un agente de control de diferenciación de linfocitos T y similares.
- (iii) Un agente biológico incluye, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ , un anticuerpo anti-IL-12, un anticuerpo anti-IL-6, un anticuerpo anti-ICAM-I, un anticuerpo anti-CD4, etc.), un receptor soluble (por ejemplo, un receptor de TNF- $\alpha$  soluble, etc.), ligandos proteínicos (antagonistas de receptores de IL-1, etc.) y similares.
- (iv) Un agente analgésico y antiinflamatorio incluye, por ejemplo, un analgésico centralmente activo (por ejemplo, morfina, codeína, pentatozina, etc.), esteroides (por ejemplo, prednisolona, hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, etc.), enzimas antiinflamatorias (por ejemplo, bromelina, lisozima, proctasa, etc.) y similares.
- (v) Un agente terapéutico para osteopatías (por ejemplo, fracturas, refracturas, osteoporosis, osteomalacia, enfermedad de Paget, mielitis espástica, artritis reumatoide crónica, destrucción de tejidos articulares en osteoartritis y sus enfermedades análogas, etc.) incluye, por ejemplo, una preparación de calcio (por ejemplo, carbonato de calcio, etc.), una preparación de calcitonina, una preparación de vitamina D (por ejemplo, alfa-calcidol, etc.), hormonas sexuales (por ejemplo, estrógeno, estradiol, etc.), prostaglandina A<sub>1</sub>, ácidos bisfosfónicos, ipriflavonas, compuestos fluorados (por ejemplo, fluoruro de sodio, etc.), vitamina K<sub>2</sub>, proteínas morfogénicas óseas (BMP), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ), factores de crecimiento 1 y 2 de tipo insulina (IGF-1 y 2), hormona paratiroidea (PTH) y similares.
- (vi) Un inhibidor de la p38 MAP quinasa y/o un inhibidor de la producción del TNF- $\alpha$  como los compuestos descritos, por ejemplo, en las publicaciones de los documentos WO98/57966, WO98/56377, WO98/25619, WO98/07425, WO98/06715, US5739143, WO97/35855, WO97/33883, WO97/32583, WO97/25048, WO97/25046, WO96/10143, WO96/21654, WO95/07922, WO00/09525, WO99/17776, WO99/01131, WO98/28292, WO97/25047, WO97/25045, US5658903, WO96/21452, WO99/18942, US5756499, US5864036, US6046208, US5716955, US5811549, US5670527, US5969184, WO00/31072, WO00/31063, WO00/20402, WO00/18738, WO00/17175, WO00/12497, WO00/12074, WO00/07991, WO00/07980, WO00/02561, US6096711, WO99/64400, WO99/61440, WO99/59959, WO99/58523, WO99/58502, WO99/57101, WO99/32111, WO99/32110, WO99/26657, WO99/20624, WO99/18942, WO99/15164, WO99/00357, WO98/52940, WO98/52937, WO98/52558, WO98/06715, WO97/22256, WO96/21452, WO00/43366, WO00/42003, WO00/42002, WO00/41698, WO00/41505, WO00/40243, WO00/34303, WO00/25791,

WO00/17204, WO00/10563, US6080546, WO99/61426, WO99/32463, WO99/32121, WO99/17776, WO98/28292, WO98/27098, WO98/25619, WO98/20868, WO97/35855, WO97/32583, WO97/25048, WO97/25047, WO97/25046, WO97/25045, US5658903, WO96/40143, WO96/21654, WO00/55153, WO00/55120, WO00/26209, US6046208, US5756499, US5864036, JP-A-2000-86657, WO99/59960, WO99/21859, WO99/03837, WO99/01449, WO99/01136, WO99/01130, US5905089, WO98/57966, WO98/52941, WO98/47899, WO98/07425, WO97/33883, WO00/42213, WO99/58128, WO00/04025, WO00/40235, WO00/31106, WO97/46228, WO00/59904, WO00/42003, WO00/42002, WO00/41698, WO00/10563, WO00/64894, WO99/61426, WO99/32463, US6002008, WO98/43960, WO98/27098, WO97/35856, WO97/35855, WO96/22985 y JP-A-61-145167.

5  
10 (vii) Un inhibidor de la JNK como los compuestos descritos, por ejemplo, en las publicaciones de los documentos, WO00/35906, WO00/35909, WO00/35921, WO00/64872, WO00/75118 y WO02/62792.

15 (viii) Un agente anticanceroso incluye, por ejemplo, 6-0-(N-cloroacetilcarbamoil)fumagilol, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorrubicina, adriamicina, neocartinoestatina, arabinósido de citosina, fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, picibanil, lentinan, levamisol, bestatina, azimexona, glitilitina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de bleomicina, sulfato de hepromicina, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, clorhidrato de irinotecan, ciclofosfamida, melfalan, busulfan, tiotepa, clorhidrato de procarbazona, cisplatino, azatioprina, mercaptopurina, tegafur, carmofur, citarabina, metiltestosterona, testosterona ácido propionico, enantato de testosterona, mepitiostan, fosfestrol, acetato de clormadinona, acetato de leuprorelina, acetato de buserelina y similares.

20 Cuando se usan en combinación, el intervalo de administración para el compuesto (I) y el fármaco de combinación no están particularmente limitados. El compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco para la combinación o una composición farmacéutica del mismo, pueden administrarse, a un sujeto que necesita la administración, simultáneamente o con un intervalo de tiempo. La dosis del fármaco para la combinación puede determinarse de acuerdo con la dosis clínicamente usada y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con el sujeto que necesita la administración, la vía de administración, el tipo de enfermedad, organización y similar.

25 La forma de administración para la combinación no está particularmente limitada y el compuesto (I) y el fármaco para la combinación pueden combinarse en el momento de la administración. Tal forma de administración incluye, por ejemplo, (1) la administración de una sola preparación que puede obtenerse formulando simultáneamente el compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo con el fármaco para la combinación o una composición farmacéutica del mismo; (2) la administración simultánea, mediante una vía de administración idéntica, de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado el compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco para la combinación o una composición farmacéutica del mismo; (3) la administración con un intervalo de tiempo, mediante una vía de administración idéntica, de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado el compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo con el fármaco para la combinación o una composición farmacéutica del mismo; (4) la administración simultánea, mediante vías de administración diferentes, de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado el compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo; (5) la administración con un intervalo de tiempo, mediante vías de administración diferentes, de dos preparaciones que pueden obtenerse formulando por separado el compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo con el fármaco para la combinación o una composición farmacéutica del mismo (por ejemplo, la administración en el orden del compuesto (I) o una composición farmacéutica del mismo y después el fármaco para la combinación o una composición farmacéutica del mismo o la administración en el orden inverso) y similares.

30 La proporción de mezcla para el compuesto (I) con el fármaco para la combinación en la combinación de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el sujeto que necesita la administración, la vía de administración, el tipo de enfermedad y similares.

35 Por ejemplo, el contenido del compuesto (I) presente en la combinación de la presente invención puede variar dependiendo del tipo de preparación, pero típicamente es aproximadamente de 0,01 a 100% en peso, preferentemente aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 50% en peso, y más preferentemente aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 20% en peso, con respecto a la preparación completa.

40 El contenido del fármaco para la combinación presente en la combinación de la presente invención puede variar dependiendo del tipo de preparación, pero típicamente es aproximadamente de 0,01 a 100% en peso, preferentemente aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 50% en peso, y más preferentemente aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 20% en peso, con respecto a la preparación completa.

45 El contenido de un aditivo, tal como un vehículo, presente en la combinación de la presente invención puede variar dependiendo del tipo de preparación, pero típicamente es aproximadamente de 1 a 99,9% en peso, y preferentemente aproximadamente de 10 a 90% en peso, con respecto a la preparación completa.

50 Cuando el compuesto (I) y el fármaco para la combinación se formulan cada uno por separado, pueden usarse los mismos contenidos.

La dosis puede variar dependiendo del tipo de compuesto (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, la vía de administración, los síntomas, la edad del paciente, pero en el caso de administración, por vía oral, a un paciente adulto que posee osteoartritis, por ejemplo, la dosis diaria del compuesto (I) por kg de peso corporal es aproximadamente de 0,005 a 50 mg, preferentemente aproximadamente de 0,05 a 10 mg, y más preferentemente aproximadamente de 0,2 a 4 mg, que puede administrarse en partes de 1 a 3 veces.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una formulación de liberación prolongada, la dosis puede variar dependiendo del tipo y del contenido del compuesto (I), del tipo de formulación, de la duración de la liberación del fármaco, del sujeto animal que necesita la administración (por ejemplo, mamíferos, tales como un ratón, una rata, un hámster, una cobaya, un conejo, un gato, un perro, una vaca, un caballo, un cerdo, una oveja, un mono, un ser humano, etc.) y del fin de la administración, pero en el caso de administración parenteral, la cantidad liberada de la preparación es preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto (I) a la semana.

Para un fármaco para la combinación, la dosis puede establecerse a cualquier nivel dentro del ámbito de manera que no se produzcan efectos secundarios. La dosis diaria para un fármaco para la combinación puede variar dependiendo del grado de los síntomas, de la edad, del sexo, del peso corporal y de la sensibilidad del sujeto que necesita la administración, del tiempo e intervalo de administración, de las propiedades, de la formulación, del tipo de preparación farmacéutica, del tipo de ingrediente activo y similares y no está particularmente limitada. Sin embargo, la dosis del fármaco administrada a un mamífero, por ejemplo, por vía oral, es típicamente aproximadamente de 0,001 a 2000 mg, preferentemente aproximadamente de 0,01 a 500 mg y más preferentemente aproximadamente de 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal, que se administra típicamente en partes de 1 a 4 veces.

Cuando se administra un agente para la combinación de la invención, el compuesto (I) y un fármaco para la combinación pueden administrarse simultáneamente; un fármaco para la combinación puede administrarse en primer lugar, seguido del compuesto (I); o el compuesto (I) puede administrarse primero, seguido de un fármaco para la combinación. Cuando la administración se realiza con un intervalo de tiempo, el intervalo de tiempo puede variar dependiendo del componente eficaz a administrar, de la formulación, de la vía de administración y similares. Por ejemplo, cuando un fármaco para la combinación se administra en primer lugar, el compuesto (I) puede administrarse de 1 minuto a 3 días desde el punto de administración del fármaco para la combinación, preferentemente de 10 minutos a 1 día, y más preferentemente de 15 minutos a 1 hora. Cuando el compuesto (I) se administra en primer lugar, un fármaco para la combinación puede administrarse de 1 minuto a 1 día desde el punto de administración del compuesto (I), preferentemente de 10 minutos a 6 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 1 hora.

La composición farmacéutica de la presente invención es baja en cuanto a toxicidad y por esto puede usarse de manera segura. En particular, los compuestos de los Ejemplos mostrados a continuación presentan una excelente capacidad de absorción cuando se administran por vía oral, y por tanto pueden usarse ventajosamente como una preparación oral.

### Ejemplo

A continuación, la presente invención se explica en detalle haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos de Referencia. La presente invención no se limita de ninguna manera a los ejemplos y puede cambiarse sin alejarse del alcance de la presente invención.

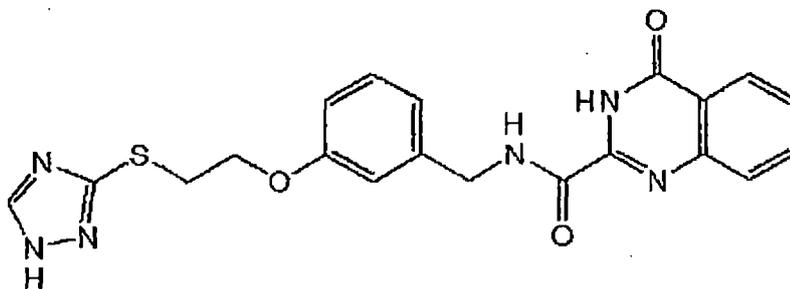
En cada Ejemplo, se realizó una elusión en cromatografía en columna con supervisión por TLC (Cromatografía de Capa Fina), a menos que se indique otra cosa. La TLC se realizó usando una 60F<sub>254</sub> fabricada por Merck como placa de TLC. La detección se realizó mediante un detector UV o por medio de un desarrollo de color con un ácido fosfomolibdico o un reactivo de ninhidrina. Se empleó Gel de Sílice 60 (tamaño de malla 70 a 230) fabricado por Merck como gel de sílice para cromatografía en columna. Se empleó una placa 60F<sub>254</sub> fabricada por Merck como placa de TLC preparativa. Una temperatura ambiente referida en la presente memoria se refiere a una temperatura de aproximadamente 10 °C a 35 °C.

Los espectros RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se midieron usando un espectrómetro modelo Gemini-200 de VARIAN (<sup>1</sup>H-RMN: 200 MHz o 300 MHz) o un modelo DPX300 de BRUKER (<sup>1</sup>H RMN: 300 MHz). Un patrón interno fue tetrametilsilano y todos los valores de  $\delta$  se representan en ppm. A continuación, se describen las abreviaturas empleadas en la presente memoria.

DMF: N,N-dimetilformamida, THF: tetrahidrofurano, EtOH: etanol, DMA: N,N-dimetilacetamida, IPE: éter diisopropílico, CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado, DMSO-d<sub>6</sub>: sulfóxido de dimetilo deuterado, Hz: hertzio, J: constante de acoplamiento, m: multiplete, c: cuadruplete, t: triplete, d: doblete, s: singlete, a: ancho, dd: doblete doble, cd: cuadruplete doble.

### Ejemplo 1

4-oxo-N-[[3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

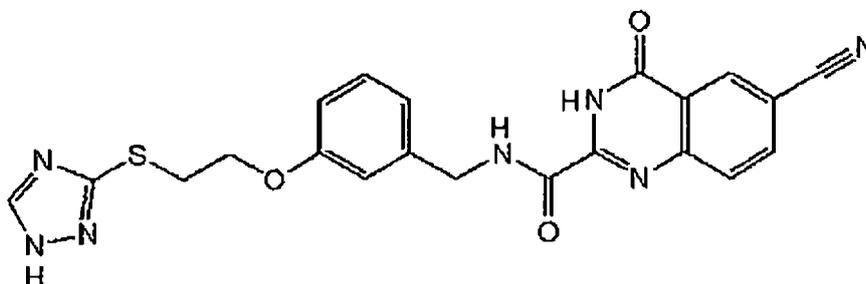


- 5 Una suspensión de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenida de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares (200 mg, 0,917 mmol), 1-(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 (298 mg, 1,19 mmol) y diisopropiletilamina (237 mg, 1,83 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90 °C durante 15 h. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5 (φ 20 mm x 50 mm), fase móvil: agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%), gradiente: agua destilada/acetonitrilo = 90/10 → 0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm), y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (29,2 mg, 8%).

punto de fusión: 177-179 °C

#### Ejemplo 2

- 20 6-ciano-4-oxo-N-[[3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

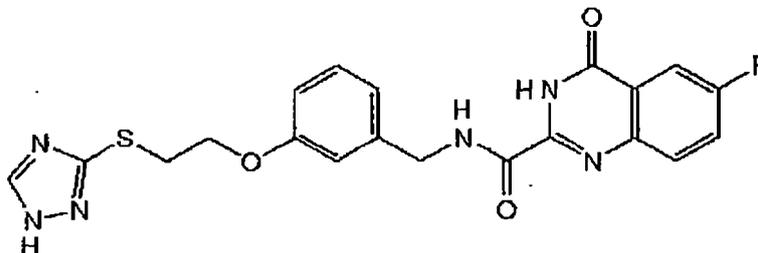


- 25 Una suspensión de 1-(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 (300 mg, 0,999 mmol), 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 (200 mg, 0,822 mmol) y diisopropiletilamina (0,180 ml, 1,05 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a 90 °C durante 2 días. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5 (φ 20 mm x 50 mm), fase móvil: agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%), gradiente: agua destilada/acetonitrilo = 90/10 → 0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm), y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del en forma de un polvo de color blanco (97,4 mg, 26%).

- 35 punto de fusión: 195-198 °C

Ejemplo 3

6-fluoro-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



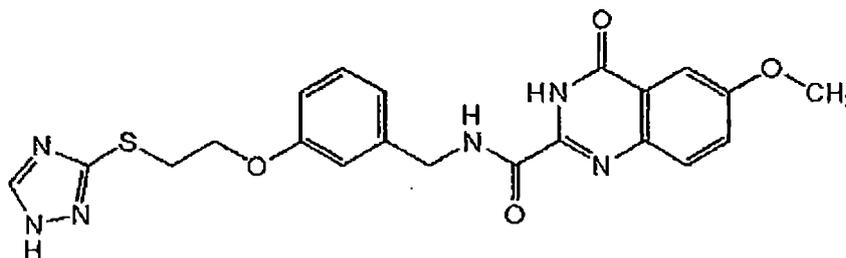
5

Una suspensión de 1-(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 3 (318 mg, 1,27 mmol), 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 52 (100 mg, 0,423 mmol) y diisopropiletilamina (0,442 ml, 2,54 mmol) en THF (9 ml)-etanol (3 ml) se agitó a 90 °C durante 2 días. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con ácido clorhídrico 0,1 N y THF-acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se cristalizó en tolueno-etanol y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-IPE para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (45,7 mg, 25%).

15 punto de fusión: 180-182 °C

Ejemplo 4

6-(metiloxi)-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

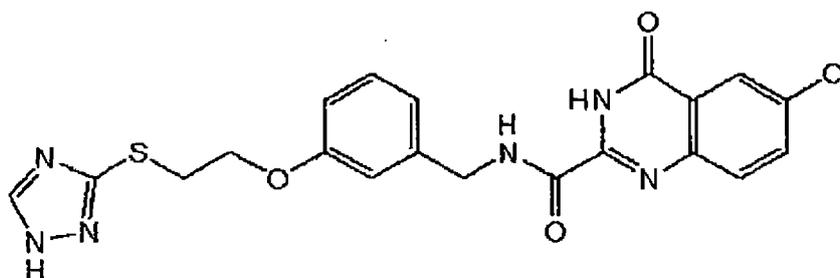


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 53, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (85,6 mg, 47%).

30 punto de fusión: 142-143 °C

Ejemplo 5

6-cloro-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

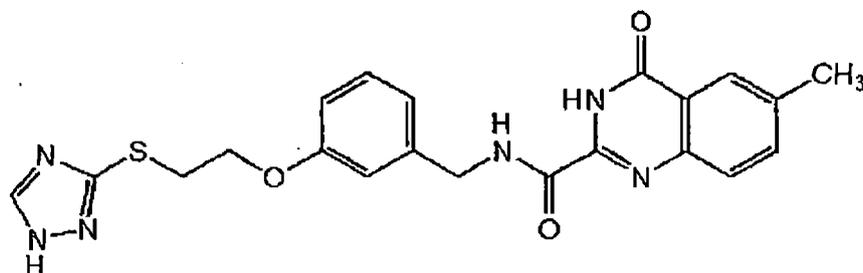


35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 6-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 54, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (78,1 mg, 22%).

punto de fusión: 168-171 °C

Ejemplo 6

5 6-metil-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

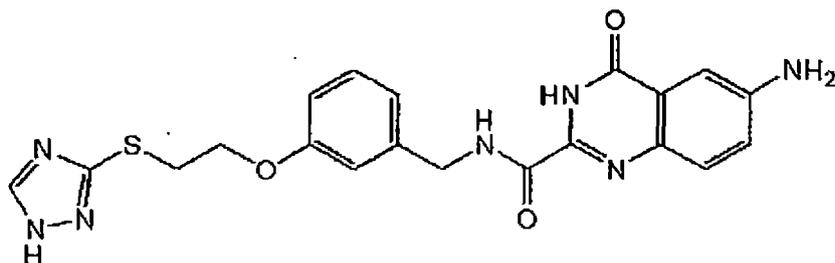


10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 55, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (51,6 mg, 27%).

punto de fusión: 184-185 °C

15 Ejemplo 7

6-amino-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

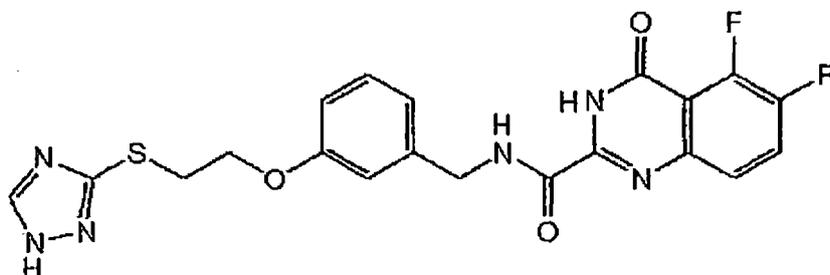


20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 56, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (180 mg, 48%).

25 punto de fusión: 164-167 °C

Ejemplo 8

30 5,6-difluoro-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

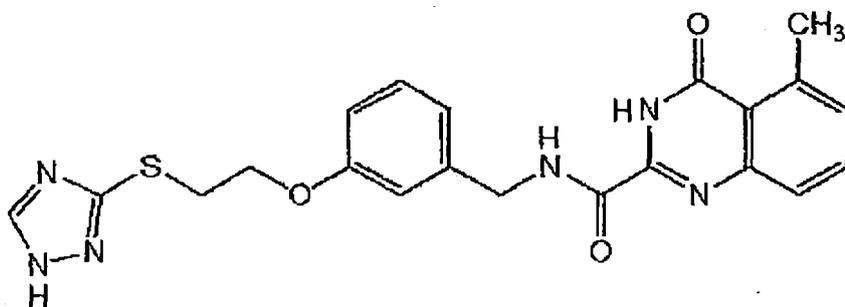


35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 57, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (59,0 mg, 33%).

punto de fusión: 165-168 °C

Ejemplo 9

5-metil-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



5

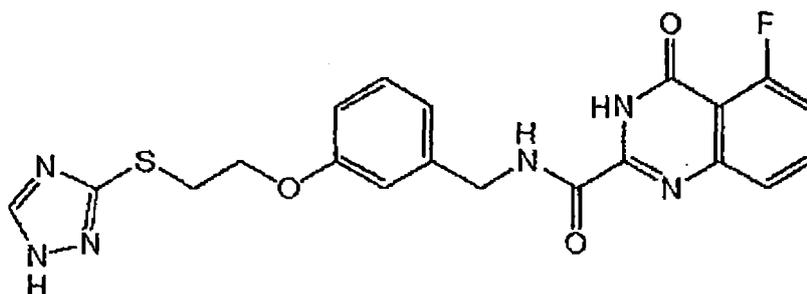
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 58, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (75,0 mg, 40%).

10

punto de fusión: 137-139 °C

Ejemplo 10

15 5-fluoro-4-oxo-N-[[3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



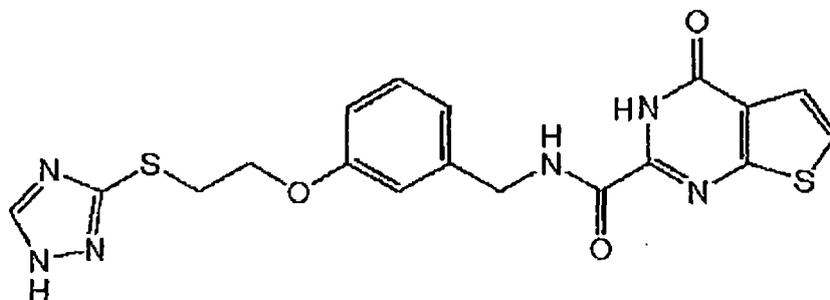
20

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 59, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (110 mg, 59%).

punto de fusión: 164-167 °C

Ejemplo 11

4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



30

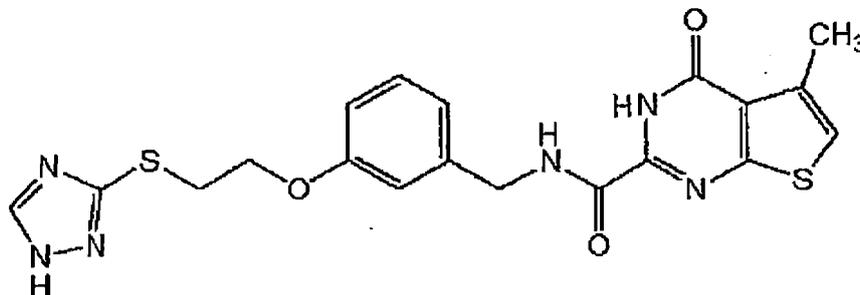
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 60, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (102 mg, 27%).

35

punto de fusión: 216-219 °C

Ejemplo 12

5-metil-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (82,7 mg, 44%).

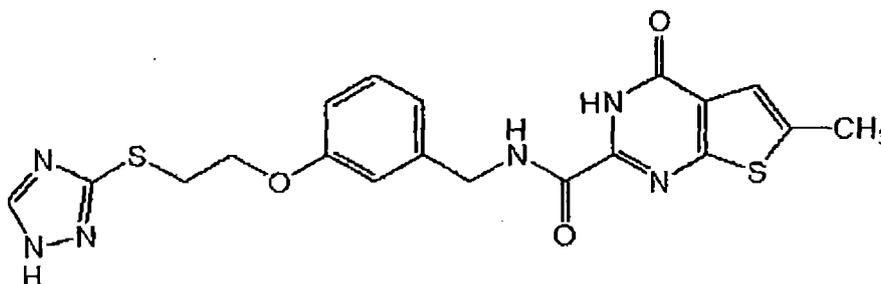
10

punto de fusión: 178-179 °C

Ejemplo 13

15

6-metil-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



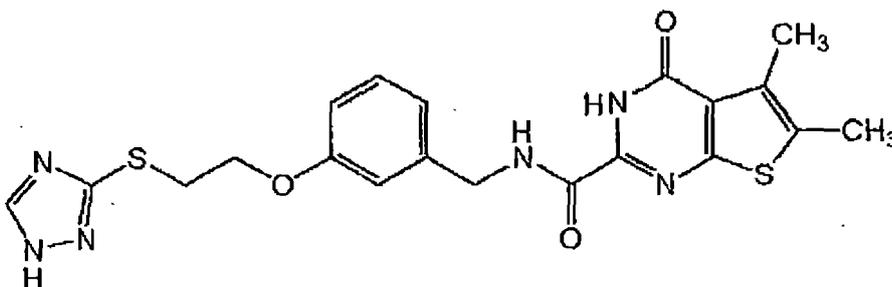
20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, etil 6-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato obtenido de acuerdo con los métodos descritos en BE859818 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (225 mg, 61%).

25 punto de fusión: 202-205 °C

Ejemplo 14

30

5,6-dimetil-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

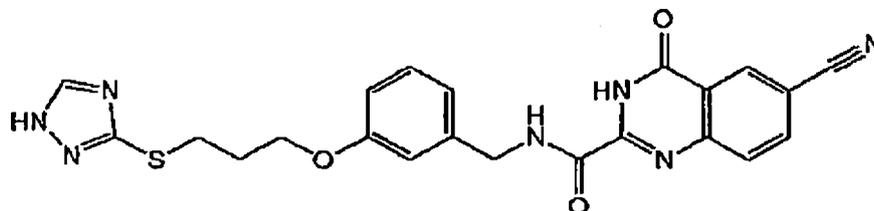


35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 3 y usando, en lugar de 6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5,6-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en el documento US4054656 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (30,3 mg, 8%).

punto de fusión: 198-200 °C

Ejemplo 15

5 6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

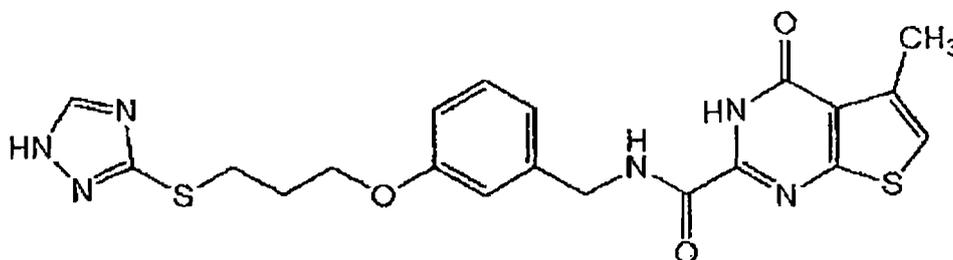


10 Una solución de 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido de etilo en el Ejemplo de Referencia 51 (200 mg, 0,822 mmol) y 1-{3-[[3-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 7 (708 mg, 1,40 mmol) en DMA (10 ml) se agitó a 1000 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y una solución del residuo en diclorometano se trató con resina ácida (MP-TsOH: 100 mg) para dar un aceite de color pardo (1,05 g). El aceite se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadieron ácido trifluoroacético (3 ml) y trietilsilano (0,138 ml, 0,863 mmol) al mismo, a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 30% - 100%/hexano). El polvo obtenido se suspendió en acetato de etilo y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 1 h para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (189 mg, 50%).

20 punto de fusión: 196-197 °C

Ejemplo 16

25 5-metil-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

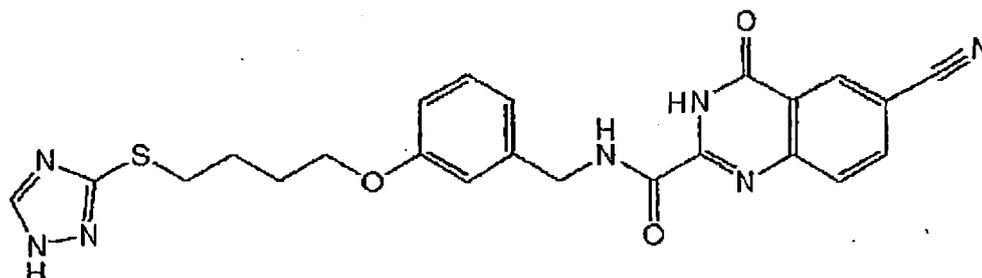


30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 15 y usando, en lugar de 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (171 mg, 45%).

punto de fusión: 178-179 °C

35 Ejemplo 17

6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



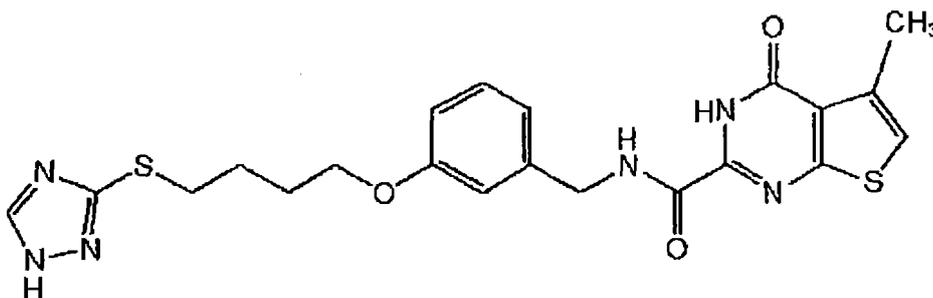
40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 15 y usando, en lugar de 1-{3-[[3-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-

il]tio)propil)oxi]fenil)metanoamina, 1-{3-[(4-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]butil)oxi]fenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 11, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (244 mg, 64%).

5 punto de fusión: 173-177 °C

#### Ejemplo 18

10 5-metil-4-oxo-N-[(3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil)oxi]fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

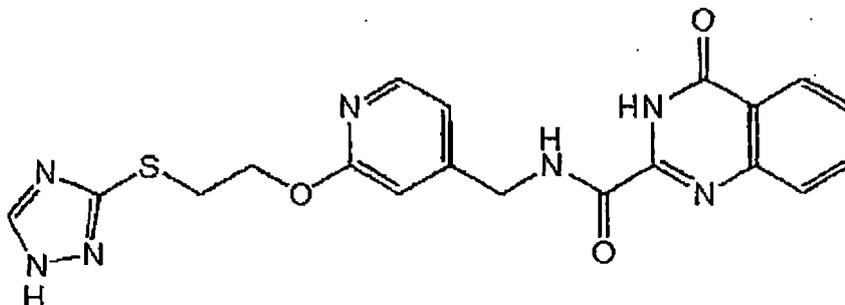


15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 15, y usando, en lugar de 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656 y usando, en lugar de 1-{3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)oxi]fenil]metanoamina, 1-{3-[(4-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]butil)oxi]fenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 11, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (232 mg, 48%).

20 punto de fusión: 161-163 °C

#### Ejemplo 19

25 4-oxo-N-[(2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

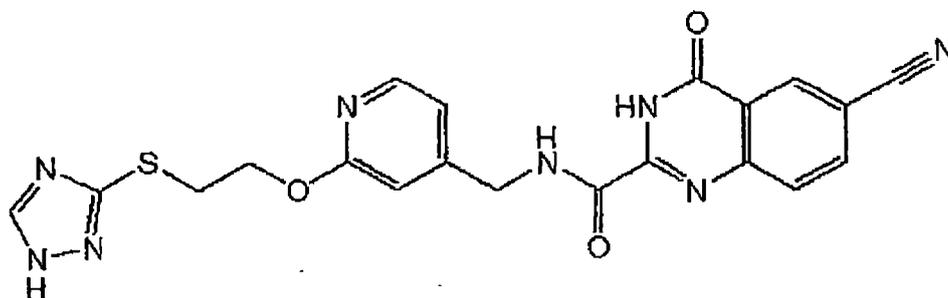


30 Una suspensión de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenida de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares (200 mg, 0,917 mmol), hidrocloreto de 1-(2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-il)metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 (343 mg, 1,19 mmol) y diisopropiletilamina (462 mg, 3,57 mmol) en DMA (5 ml) se agitó a 90 °C durante 15 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol. El polvo en bruto obtenido se recristalizó en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (135 mg, 35%).

35 punto de fusión: 187-189 °C

Ejemplo 20

6-ciano-4-oxo-N-[(2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



5

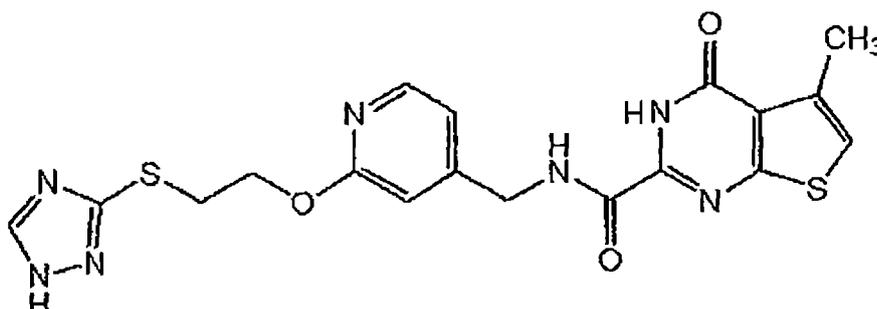
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 19 y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo, 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (21,9 mg, 6%).

10

punto de fusión: 225-230 °C

Ejemplo 21

15 5-metil-4-oxo-N-[(2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



20

## Etapa 1

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 19, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656 y usando, en lugar de hidrocloreuro de 1-(2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-il)metanamina, 1-{2-[[2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]etil]oxi]piridin-4-il}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 20, 5-metil-4-oxo-N-[(2-[[2-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio)etil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (85 mg, 20%).

25

## Etapa 2

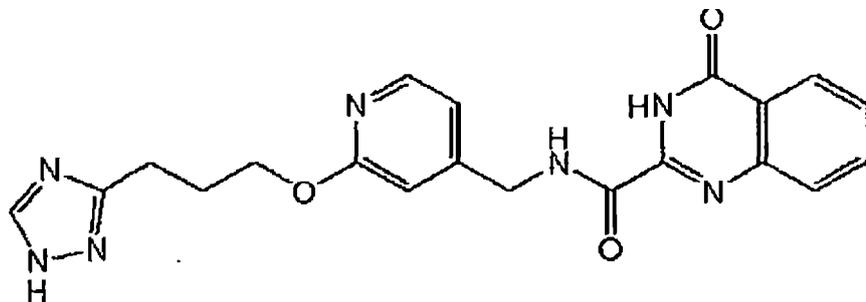
Una solución de 5-metil-4-oxo-N-[(2-[[2-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio)etil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (395,0 mg, 0,576 mmol), trietilsilano (0,097 ml, 0,605 mmol) y ácido trifluoroacético (3,0 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo-IPE para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (53,6 mg, 21%).

35

punto de fusión: 163-165 °C

Ejemplo 22

4-oxo-N-[(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



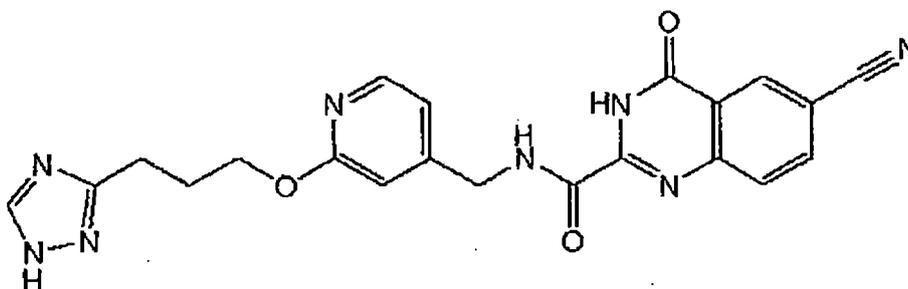
5

Una suspensión de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenida de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares (25,0 mg, 0,11 mmol), 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]oxi}piridin-4-il)metil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 28 (28,0 mg, 0,069 mmol) y diisopropiletilamina (159 mg, 1,20 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con etanol. Se añadieron ácido clorhídrico 4 N y acetato de etilo a los cristales en bruto, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla, y la capa acuosa se acidificó débilmente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (28,0 mg, 60%).

punto de fusión: 209-212 °C

20 Ejemplo 23

6-ciano-4-oxo-N-[(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

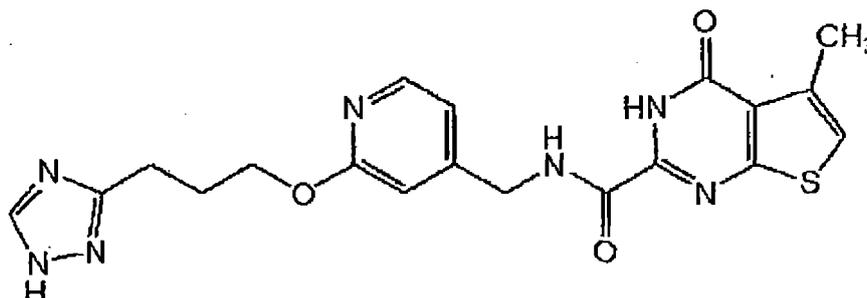


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22 y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo, 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (87,0 mg, 32%).

30 punto de fusión: 214-218 °C

Ejemplo 24

5-metil-4-oxo-N-[(2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propil]oxi]piridin-4-il)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



35

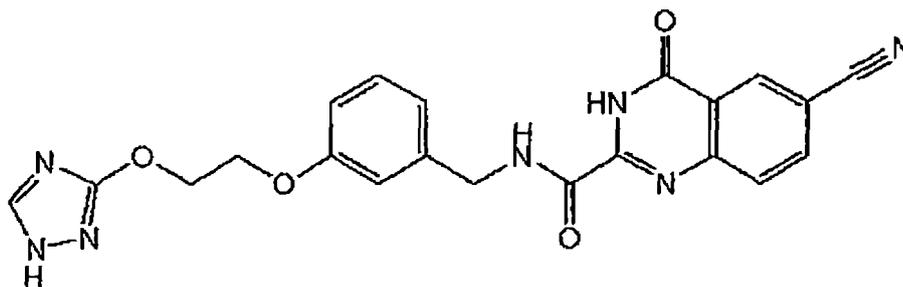
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22 y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2,3-d-pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054 656, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (75,3 mg, 33%).

5

punto de fusión: 200-203 °C

#### Ejemplo 25

10 6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

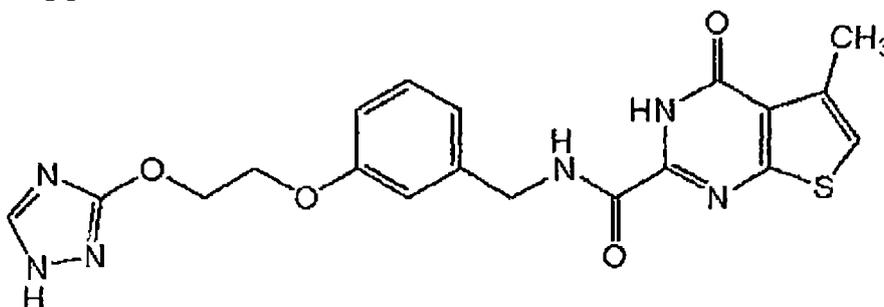


15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]oxi}piridin-4-il)]metanoamina, 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (31,7 mg, 12%).

20 punto de fusión: 184-189 °C

#### Ejemplo 26

25 5-metil-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil]metil]-3,4-dihidro-2,3-d-pirimidin-2-carboxamida

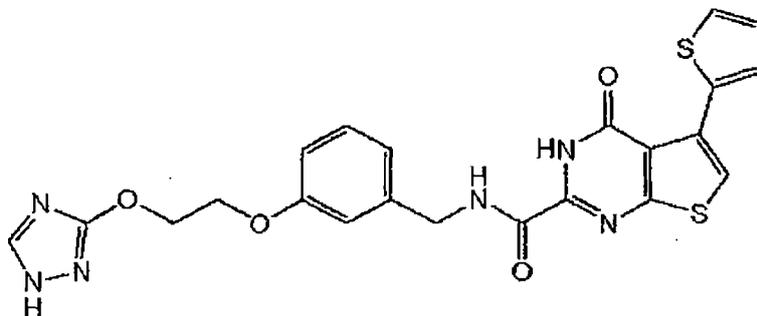


30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2,3-d-pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054 656 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]oxi}piridin-4-il)]metanoamina, 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (126 mg, 79%).

35 punto de fusión: 225-227 °C

Ejemplo 27

4-oxo-5-(2-tienil)-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



5

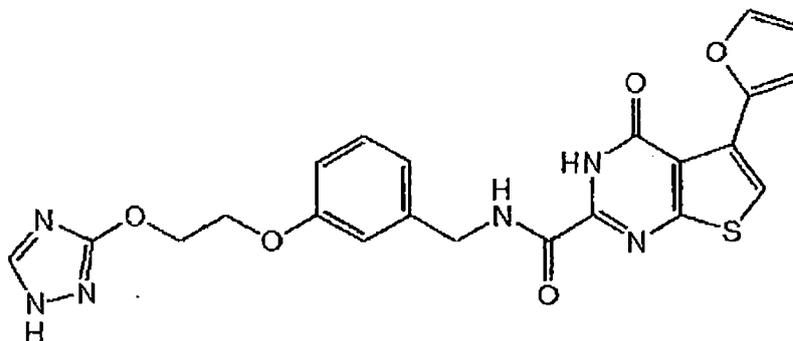
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 4-oxo-5-(2-tienil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 1-[2-((3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil)oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)etil]oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (149 mg, 46%).

10

punto de fusión: 162-164 °C

15 Ejemplo 28

5-furan-2-il-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



20

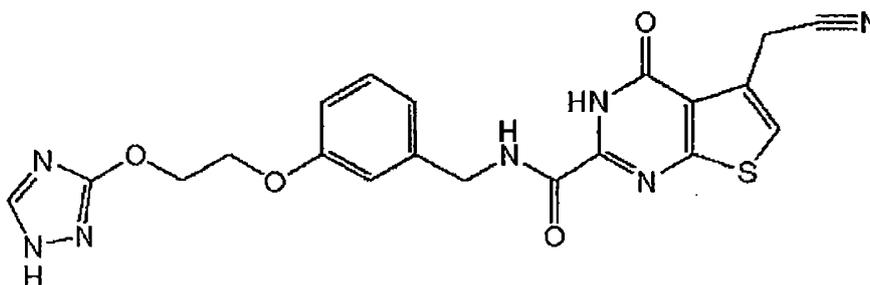
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-furan-2-il-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 40 y usando, en lugar de 1-[2-((3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil)oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)etil]oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (23,0 mg, 7%).

25

punto de fusión: 142-143 °C

30 Ejemplo 29

5-(cianometil)-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

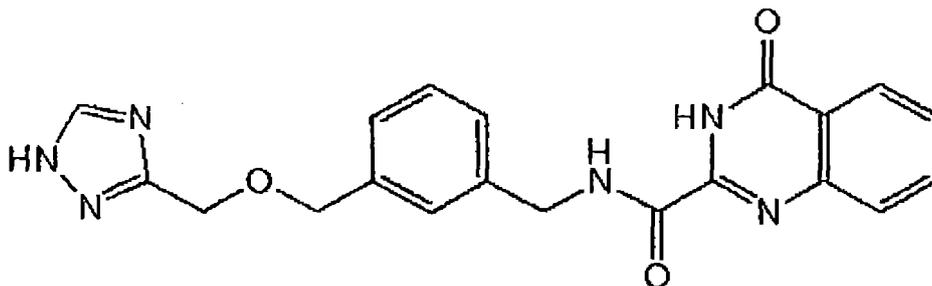


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-cianometil-4-oxo-3,4-dihidro-2,3-d-pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 61 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (85,4 mg, 38%).

punto de fusión: 262-263 °C

#### Ejemplo 30

4-oxo-N-[(3-[[1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)oxi]metil]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

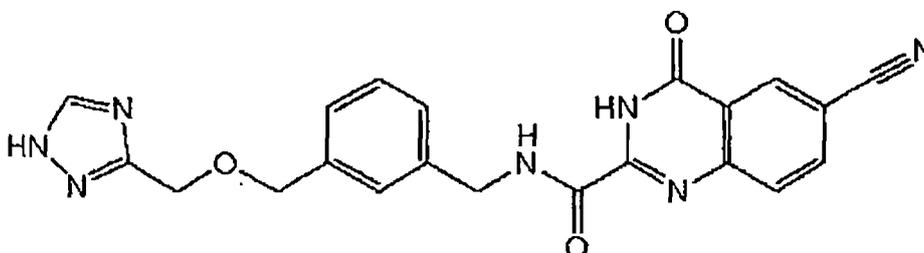


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]oxi]metil}fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 38, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (66,0 mg, 18%).

punto de fusión: 194-197 °C

#### Ejemplo 31

6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)oxi]metil]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

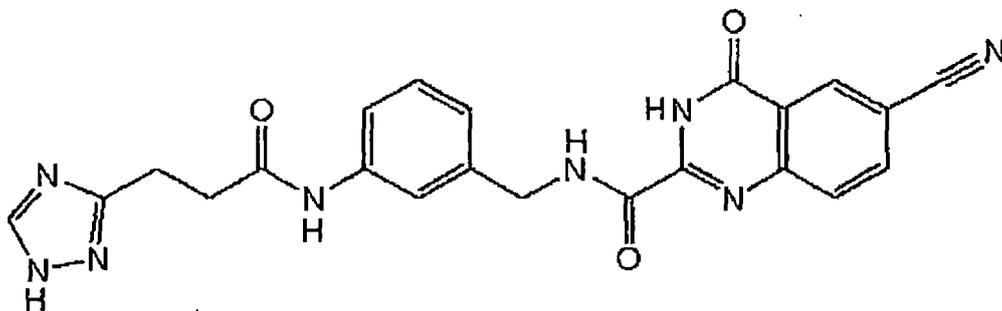


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]oxi]metil}fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 38, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (20 mg, 6%).

punto de fusión: 203-205 °C

Ejemplo 32

6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]amino]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



5

## Etapa 1

Una solución de N-[(3-aminofenil]metil]-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 45 (120 mg, 0,376 mmol), ácido 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoico obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 (152 mg, 0,396 mmol), hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (106 mg, 0,554 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (74,9 mg, 0,554 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 40 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua e IPE, y se secó para dar 6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoil]amino]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (232,0 mg, 86%).

10

15

## Etapa 2

Una solución de 6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoil]amino]fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (215 mg, 0,314 mmol), trietilsilano (0,053 ml, 0,330 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en IPE. El polvo resultante se recrystalizó en etanol para del el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (98,6 mg, 71%).

20

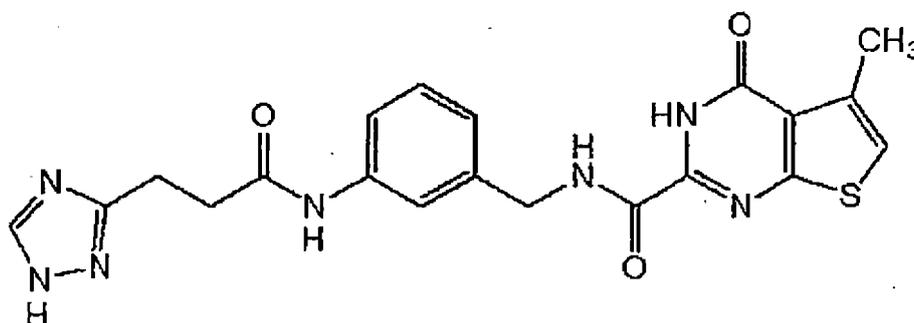
25

punto de fusión: 298-301 °C

Ejemplo 33

5-metil-4-oxo-N-[(3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoil]amino]fenil]metil]-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

30



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 32 y usando, en lugar de N-[(3-aminofenil]metil]-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, N-[(3-aminofenil]metil]-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 48, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (63,0 mg, 43%).

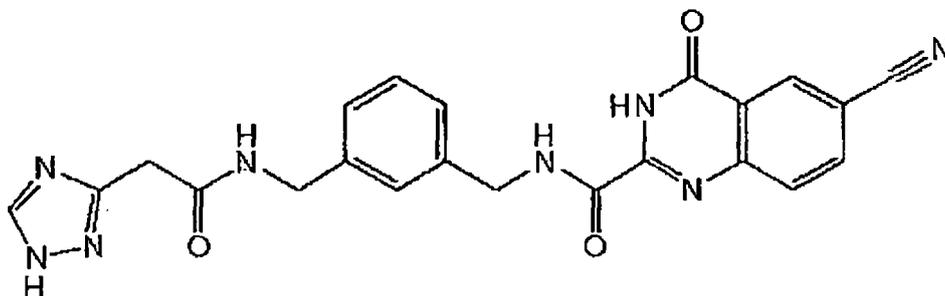
35

punto de fusión: 248-250 °C

40

Ejemplo 34

6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[1H-1,2,4-triazol-3-ilacetil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



5

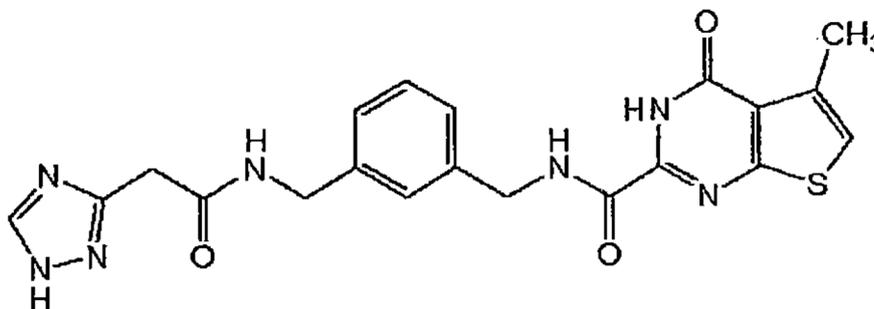
Una solución de hidrocloreto de N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 (170 mg, 0,460 mmol), ácido 1H-1,2,4-triazol-3-ilacético obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (70,0 mg, 0,551 mmol), diisopropiletilamina (0,079 ml, 0,460 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (106 mg, 0,550 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (74,0 mg, 0,550 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 40 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua e IPE, y se secó. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo-IPE para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (49,4 mg, 24%).

15

punto de fusión: 207-208 °C

Ejemplo 35

20 5-metil-4-oxo-N-[(3-[[1H-1,2,4-triazol-3-ilacetil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



25

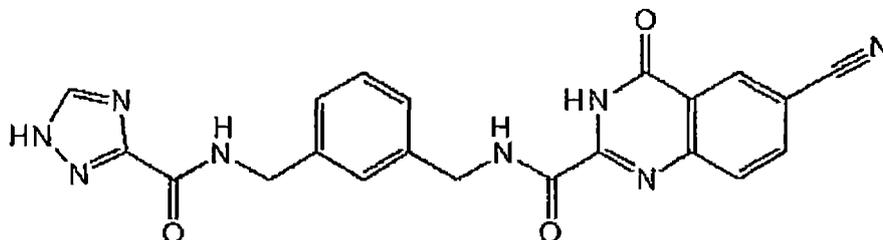
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 34 y usando, en lugar de hidrocloreto de N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, hidrocloreto de N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 50, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (151 mg, 53%).

30

punto de fusión: 251-253 °C

Ejemplo 36

6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



5

## Etapa 1

10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 34 y usando, en lugar de ácido 1H-1,2,4-triazol-3-ilacético, ácido 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico obtenida en el Ejemplo de Referencia 35, 6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (450 mg, 67%).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). δ: 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,02-7,12 (6H, m), 7,18-7,32 (4H, m), 7,36-7,44 (9H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,11 (1H, t, J = 6,3 Hz), 9,64 (1H, t, J = 6,1 Hz), 12,76 (1H, s).

## Etapa 2

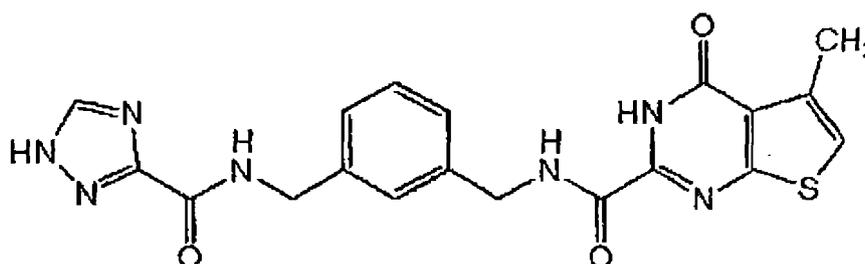
20 Una solución de 6-ciano-4-oxo-N-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida (420 mg, 0,626 mmol), trietilsilano (0,105 ml, 0,657 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en IPE. El polvo obtenido se suspendió en etanol y la suspensión se agitó con calentamiento durante 2 h para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (113 mg, 42%).

25

punto de fusión: 218-219 °C

Ejemplo 37

30 5-metil-4-oxo-N-[(3-[[1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



35 Etapa 1

40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 34, y usando, en lugar de hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil)metil]-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, hidrocloreto de N-[(3-(aminometil)fenil)metil]-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 50 y usando, en lugar de ácido 1H-1,2,4-triazol-3-ilacético, ácido 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 35, 5-metil-4-oxo-N-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (597 mg, 90%).

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,30-4,50 (4H, m), 7,03-7,12 (6H, m), 7,16-7,31 (5H, m), 7,35-7,45 (9H, m), 8,28 (1H, s), 9,11 (1H, t, J = 6,2 Hz), 9,60 (1H, t, J = 6,2 Hz), 12,26 (1H, s).

## Etapa 2

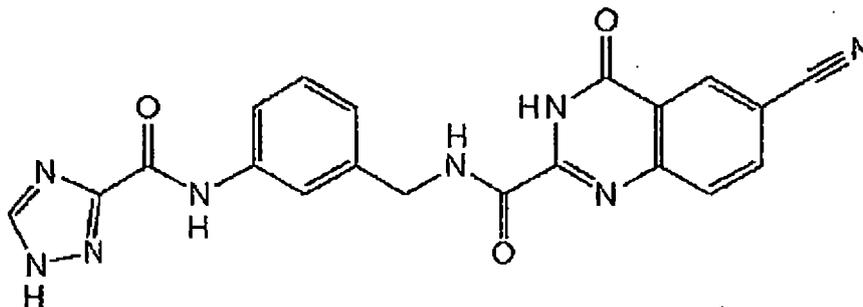
Una solución de 5-metil-4-oxo-N-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)metil]-3,4-

dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida (565,0 mg, 0,849 mmol), trietilsilano (0,142 ml, 0,891 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó en IPE. El polvo obtenido se suspendió en etanol y la suspensión se agitó con calentamiento durante 2 h para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (359 mg, 99%).

punto de fusión: 290-291 °C

#### Ejemplo 38

6-ciano-4-oxo-N-({3-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil)amino]fenil}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



#### 15 Etapa 1

Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo 32 y usando, en lugar de ácido 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoico, ácido 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 35, se obtuvo 6-ciano-4-oxo-N-({3-[(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]carbonil)amino]fenil}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (627 mg, 95%).

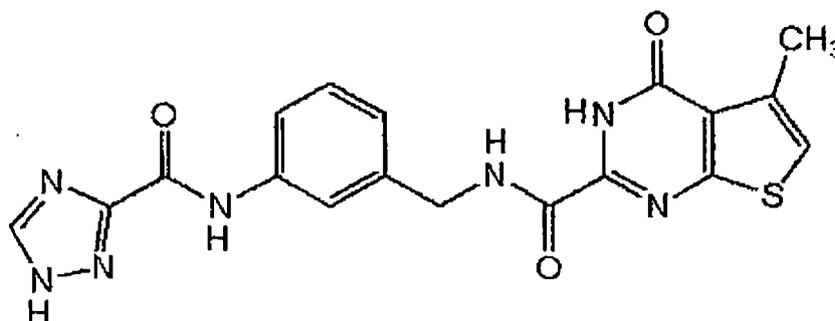
#### 20 Etapa 2

Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 2 del Ejemplo 32 y usando, en lugar de 6-ciano-4-oxo-N-({3-[(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoil)amino]fenil}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, 6-ciano-4-oxo-N-({3-[(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]carbonil)amino]fenil}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (355 mg, 95%).

punto de fusión: 321-322 °C

#### 30 Ejemplo 39

5-metil-4-oxo-N-({3-[(1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil)amino]fenilo}metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



#### 35 Etapa 1

Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo 32, y usando, en lugar de N-[(3-aminofenil)metil]-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, N-[(3-aminofenil)metil]-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 48 y usando, en lugar de ácido 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoico, ácido 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, ácido 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 35, se obtuvo 5-metil-4-oxo-N-({3-[(1-(trifenilmetil)-1H-

1,2,4-triazol-3-il]carbonil]amino)fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (575 mg, 88%).

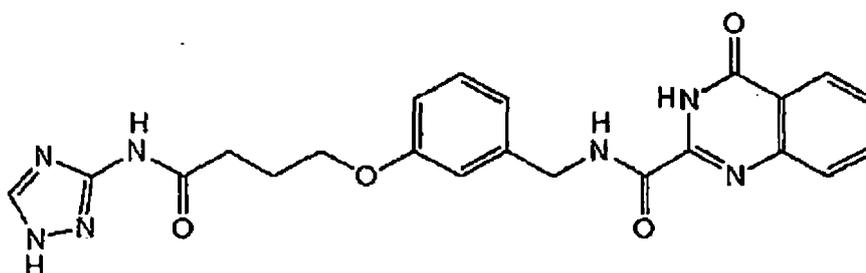
Etapa 2

5 Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 2 del Ejemplo 32 y usando, en lugar de 6-ciano-4-oxo-N-((3-([1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoil]amino)fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida, 5-metil-4-oxo-N-([3-([1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]carbonil]amino)fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (339 mg, 99%).

10 punto de fusión: 301-302 °C

Ejemplo 40

15 4-oxo-N-((3-([4-oxo-4-(1H-1,2,4-triazol-3-ilamino)butil]oxi)fenil]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

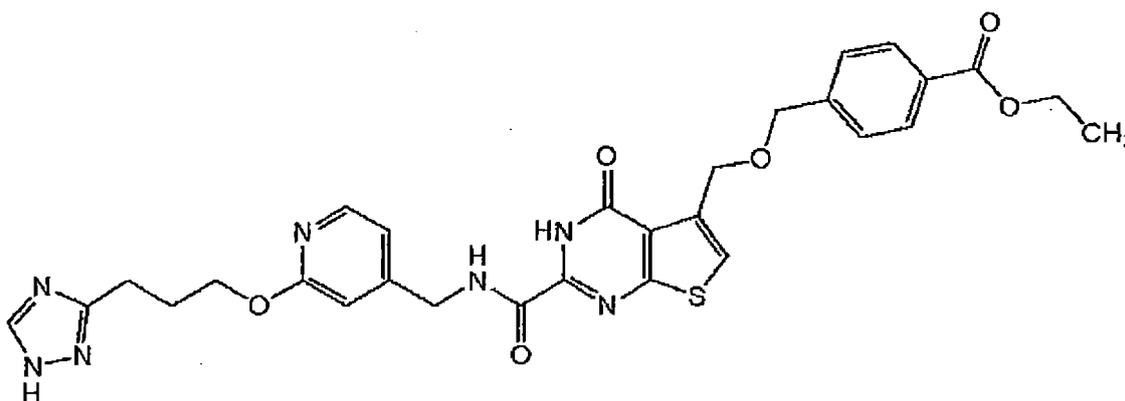


20 Una solución de ácido 4-([3-([4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi)butanoico obtenida en el Ejemplo de Referencia 44 (100 mg, 0,262 mmol), 1H-1,2,4-triazol-3-amina (26,4 mg, 0,314 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (60,3 mg, 0,314 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (42,5 mg, 0,314 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 40 °C durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua e IPE, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (85,0 mg, 73%).

25 punto de fusión: 189-190 °C

Ejemplo 41

30 4-([4-oxo-2-([2-([3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propil]oxi)piridin-4-il]metil]amino)carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi)metil]benzoato de etilo



35 Etapa 1

40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22 y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-([4-((etiloxi)carbonil]fenil]metil]oxi)metil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 62, se obtuvo 4-([4-oxo-2-([2-([3-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]oxi)piridin-4-il]metil]amino)carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi)metil]benzoato de etilo en forma de un polvo de color blanco (701 mg, 86%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,05 (2H, tt, J = 6,9, 6,9 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,22

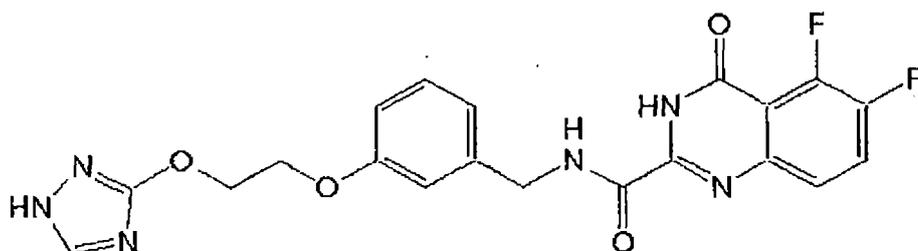


0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm) para dar un polvo de color amarillo. El polvo obtenido se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (8,0 mg, 9%).

5 punto de fusión: 164-168 °C

#### Ejemplo 44

10 5,6-difluoro-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



#### Etapa 1

15 Una suspensión de 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32 (300 mg, 1,18 mmol) y 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 57 (562 mg, 1,18 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. El material insoluble se retiró por filtración en caliente y el filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración usando un filtro de vidrio y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar 5,6-difluoro-4-oxo-N-[(3-[[2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida en forma de un polvo de color amarillo (330 mg, 41%).

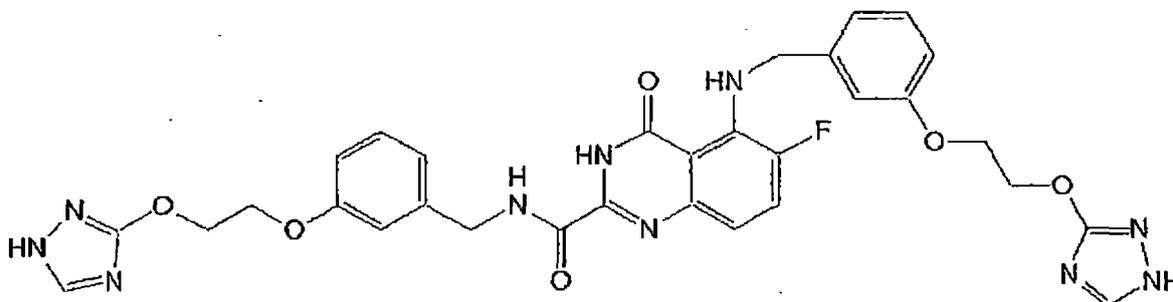
#### Etapa 2

25 A una solución de 5, 6-difluoro-4-oxo-N-[(3-[[2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en la Etapa 1 (70 mg, 0,102 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadieron ácido trifluoroacético (0,30 ml) y trietilsilano (0,020 ml, 0,123 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (38 mg, 84%).

30 punto de fusión: 205-207 °C

#### Ejemplo 45

35 6-fluoro-4-oxo-N-[(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil)metil]-5-[[3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil]oxi]fenil)metil]amino]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



40 Una suspensión de 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32 (300 mg, 1,18 mmol) y 5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 57 (562 mg, 1,18 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. El sólido precipitado se recogió por filtración en caliente y el sólido obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadieron ácido trifluoroacético (0,52 ml) y trietilsilano (0,042 ml, 0,263 mmol) a esta solución a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5 (φ 20 mm x 50 mm), fase móvil: agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (que

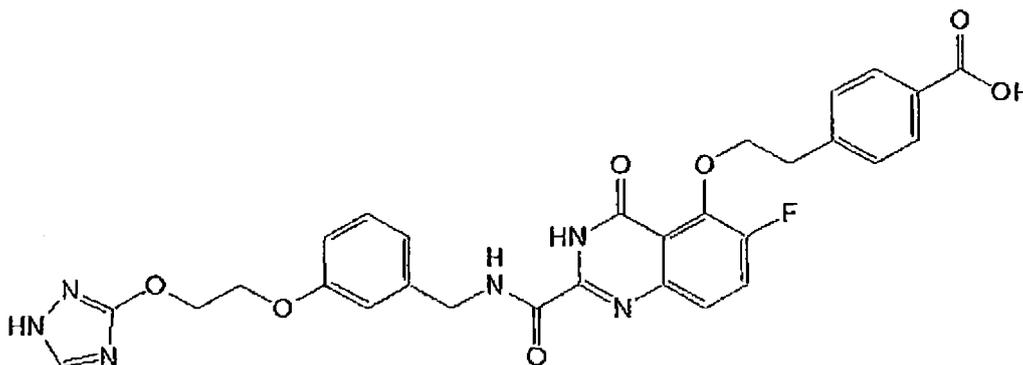
45

contenía ácido trifluoroacético al 0,1%), gradiente: agua destilada/acetonitrilo = 90/10 → 0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm), y se cristalizó en etanol-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (36 mg, 5% en dos etapas).

5 punto de fusión: 195-197 °C

#### Ejemplo 46

10 ácido 4-(2-{{6-fluoro-4-oxo-2-{{(3-{{2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil}oxi)fenil}metil]amino}carbonil)-3,4-dihidroquinazolin-5-il}oxi}etil)benzoico

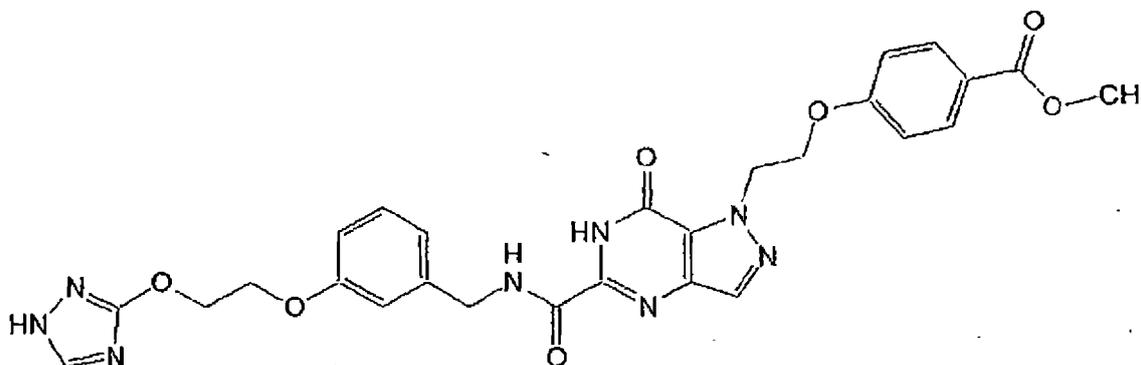


15 Una solución de 5,6-difluoro-4-oxo-N-{{3-{{2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi}etil}oxi}fenil}metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 44 (150 mg, 0,219 mmol) y ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico (40 mg, 0,241 mmol) en DMA (4 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico al 60% (dispersión de aceite, 0,031 mg, 0,767 mmol) en DMA (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y después se agitó a 80 °C con calentamiento durante 3 h. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) a la misma y la mezcla se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 0,1 N, y el compuesto objetivo se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en diclorometano (2 ml) se le añadieron ácido trifluoroacético (0,47 ml) y trietilsilano (0,037 ml, 0,235 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5 (φ 20 mm x 50 mm), fase móvil: agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%), gradiente: agua destilada/acetonitrilo = 90/10 → 0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm), y se cristalizó en etanol-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (36 mg, 28% en dos etapas).

30 punto de fusión: 122-124 °C

#### Ejemplo 47

35 4-{{2-{{7-oxo-5-{{(3-{{2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etil}oxi}fenil}metil]amino}carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-1-il}etil}oxi}benzoato de metilo



40

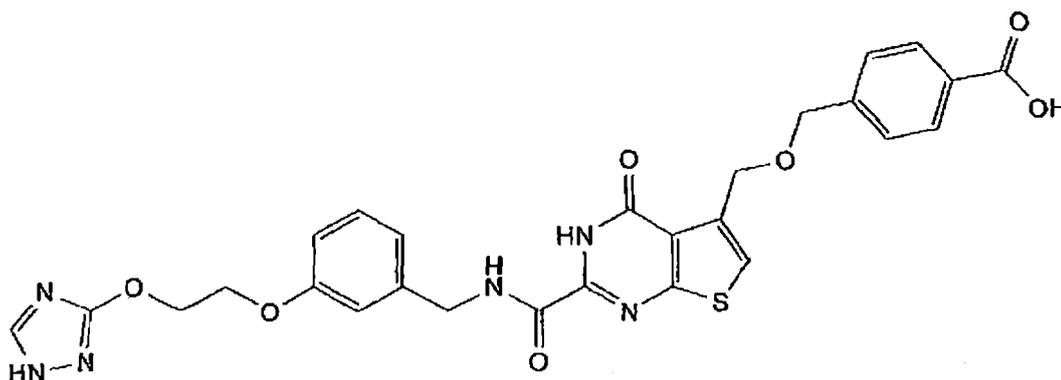


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(((4-((etiloxi)carbonil)fenil)metil)oxi)metil)-4-oxo-3,4-dihidro-2,3-d)pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 62 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil]metanoamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (627,0 mg, 94%).

punto de fusión: 230-231 °C

#### Ejemplo 50

ácido 4-({[4-oxo-2-({3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}carbamoil)-3,4-dihidro-2,3-d)pirimidin-5-il]metoxi}metil)benzoico

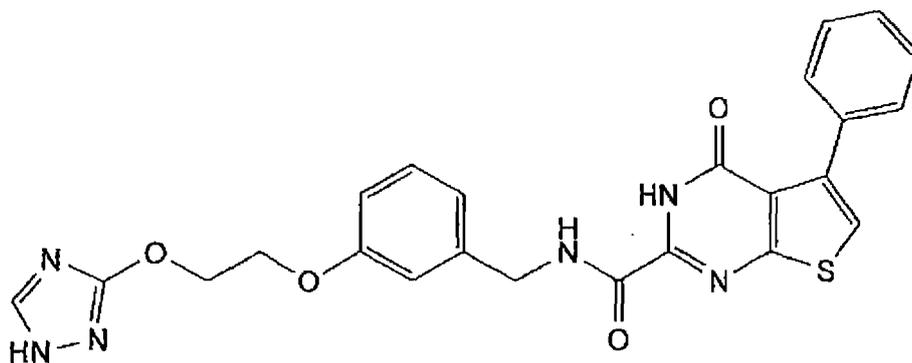


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 42 y usando, en lugar de 4-(((4-oxo-2-(((2-({3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propil}oxi)piridin-4-il)metil)amino)carbonil)-3,4-dihidro-2,3-d)pirimidin-5-il]metil)oxi)metil)benzoato de etilo, 4-(((4-oxo-2-({3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}carbamoil)-3,4-dihidro-2,3-d)pirimidin-5-il]metoxi)metil)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo 49, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (419,2 mg, 60%).

punto de fusión: 149-152 °C

#### Ejemplo 51

4-oxo-5-fenil-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidro-2,3-d)pirimidin-2-carboxamida

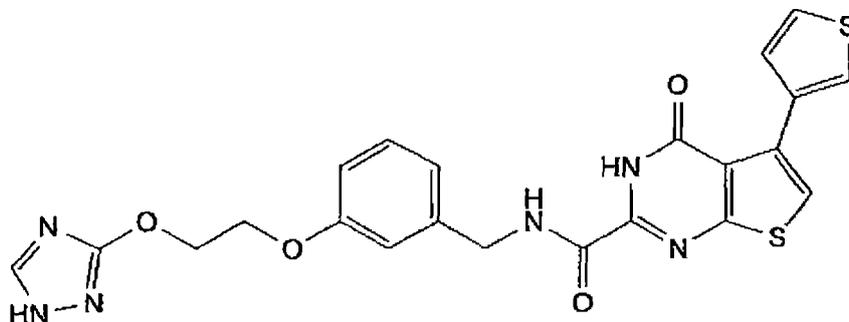


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 4-oxo-5-fenil-3,4-dihidro-2,3-d)pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 64 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]fenil]metanoamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (208,4 mg, 72%).

punto de fusión: 183-185 °C

Ejemplo 52

4-oxo-5-(3-tienil)-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



5

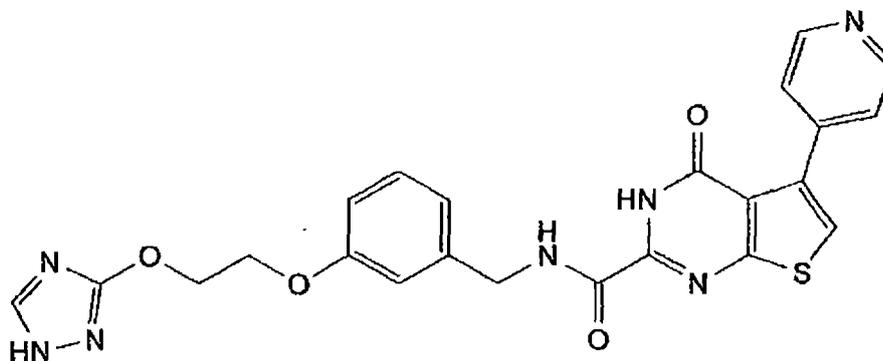
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 4-oxo-5-(3-tienil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 65 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-(3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi)fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (48,0 mg, 34%).

10

punto de fusión: 186-189 °C

15 Ejemplo 53

4-oxo-5-piridin-4-il-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



20

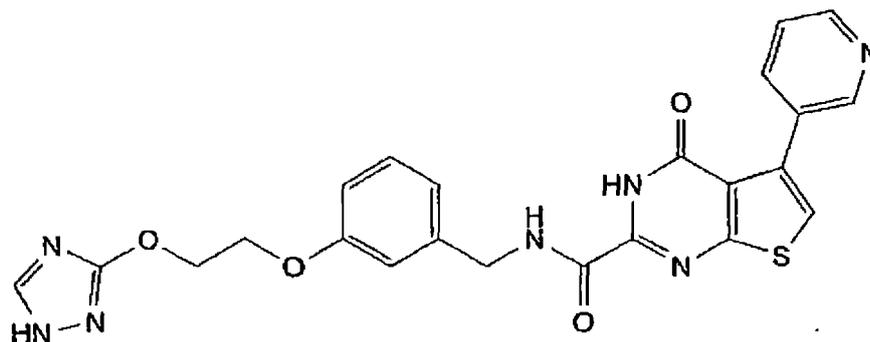
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 4-oxo-5-piridin-4-il-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-(3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi)fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (142,0 mg, 59%).

25

punto de fusión: 233-236 °C

30 Ejemplo 54

4-oxo-5-piridin-3-il-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

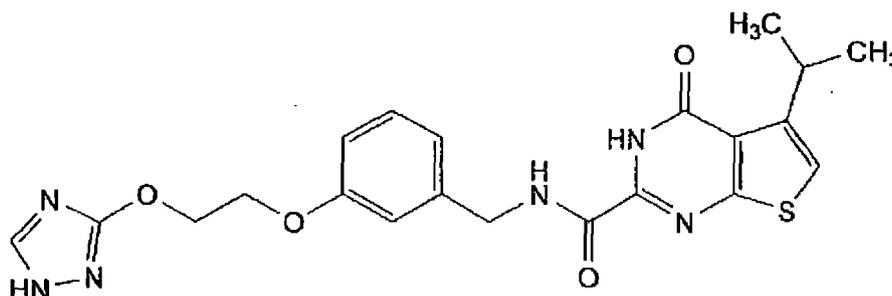


5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 4-oxo-5-piridin-3-il-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 67 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-(3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)etil]oxi]fenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (41,1 mg, 17%).

10 punto de fusión: 191-195 °C

#### Ejemplo 55

5-isopropil-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencilo}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

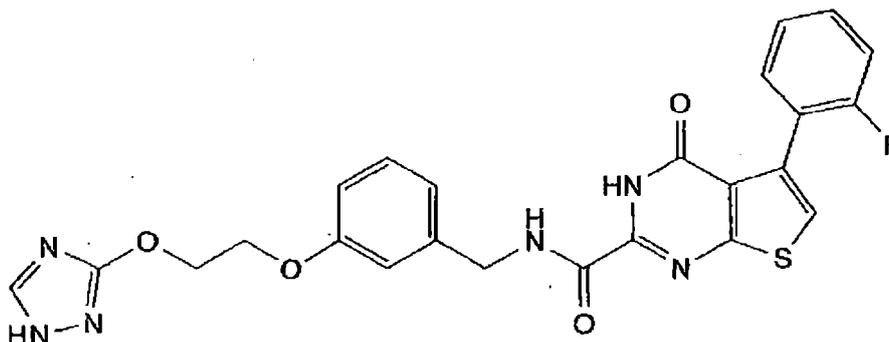


15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-isopropil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 68 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-(3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)etil]oxi]fenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo, en forma de un polvo de color blanco (161,3 mg, 65%).

20 punto de fusión: 220-221 °C

#### Ejemplo 56

5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencilo}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



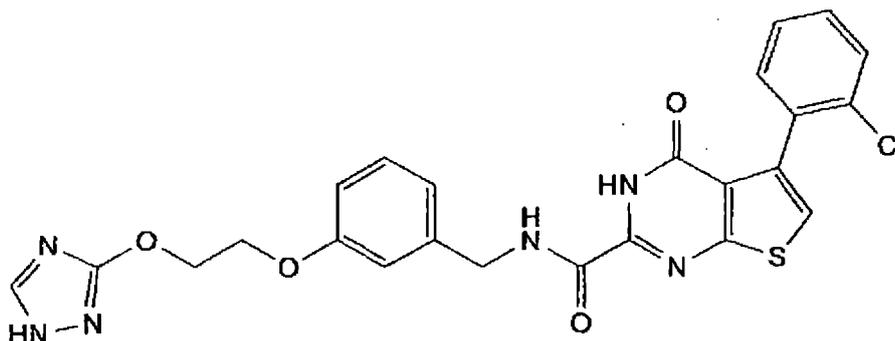
30

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(2-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 69 y usando, en lugar de 1-[2-{{3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi}piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (59,0 mg, 46%).

punto de fusión: 178-179 °C

#### Ejemplo 57

5-(2-clorofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

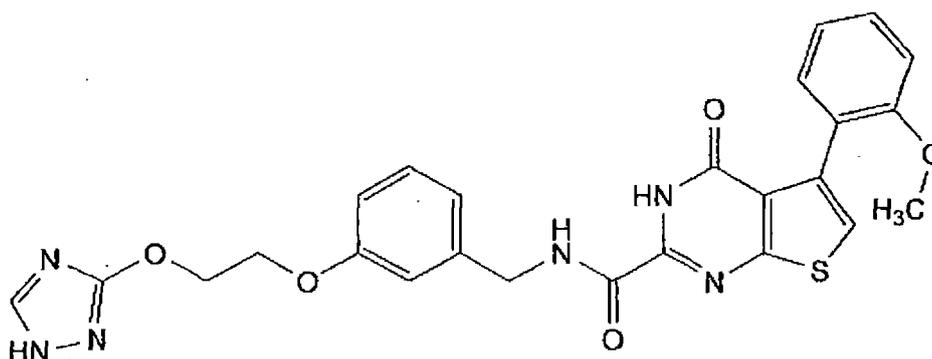


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(2-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 70 y usando, en lugar de 1-[2-{{3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi}piridin-4-il]metanoamina, 1-(3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (68,2 mg, 44%).

punto de fusión: 169-171 °C

#### Ejemplo 58

5-(2-metoxifenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

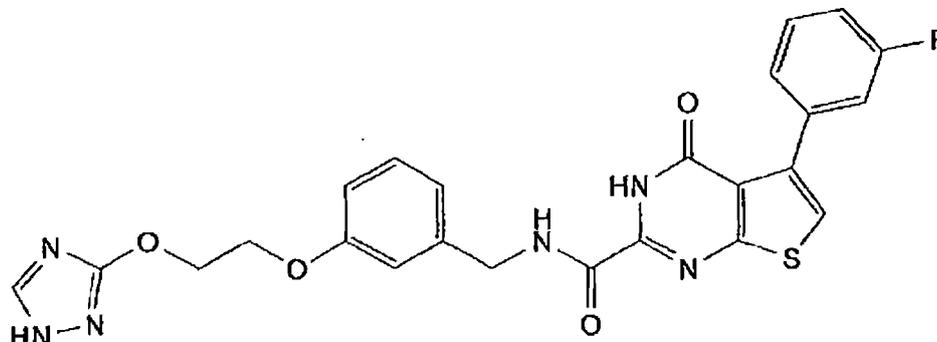


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 71 y usando, en lugar de 1-[2-{{3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi}piridin-4-il]metanoamina, 1-(3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (114,4 mg, 49%).

punto de fusión: 211-213 °C

Ejemplo 59

5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



5

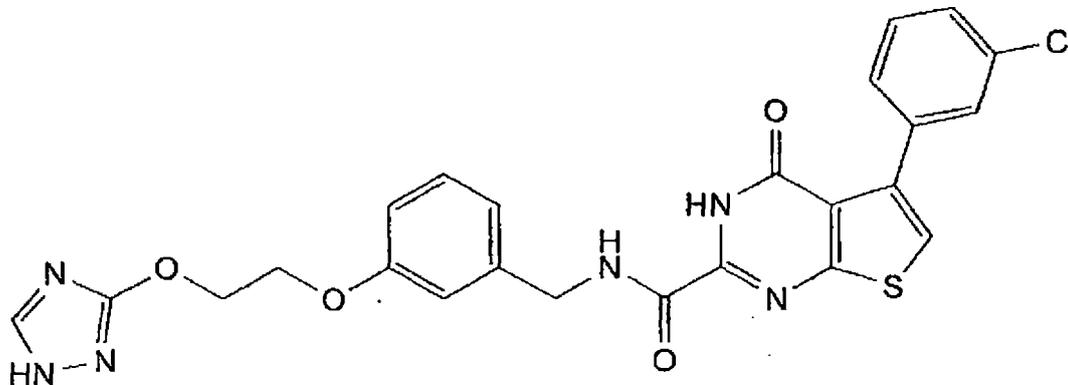
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 72, y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-[3-[(2-({1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil)oxi]fenil]metanoamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (131,0 mg, 55%).

10

punto de fusión: 158-161 °C

15 Ejemplo 60

5-(3-clorofenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



20

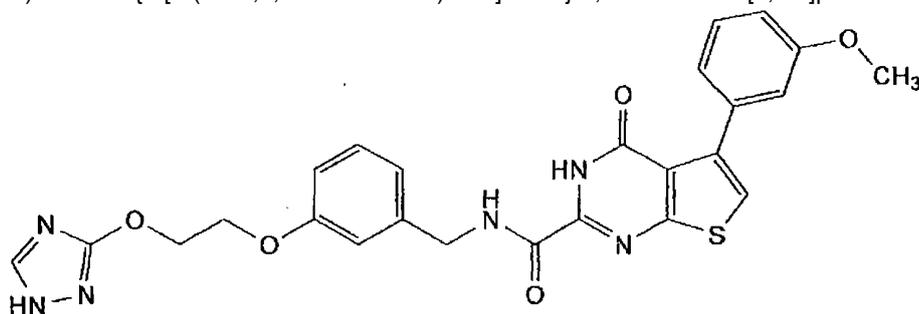
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 73 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-[3-[(2-({1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil)oxi]fenil]metanoamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (100,0 mg, 45%).

25

punto de fusión: 153-154 °C

Ejemplo 61

5-(3-metoxifenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]encil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

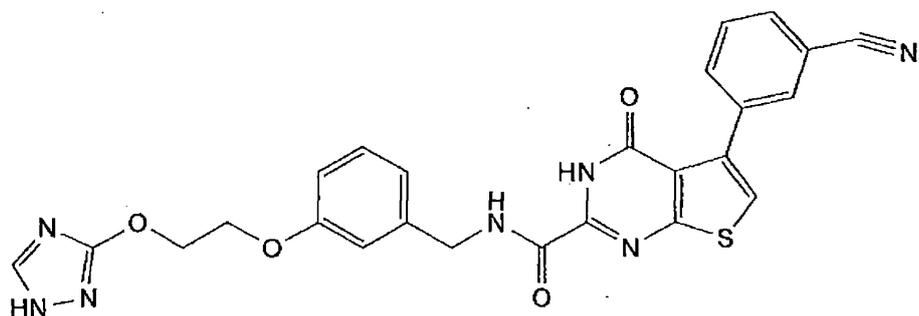


5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 74 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (117,5 mg, 50%).

punto de fusión: 163-165 °C

Ejemplo 62

5-(3-cianofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]encil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

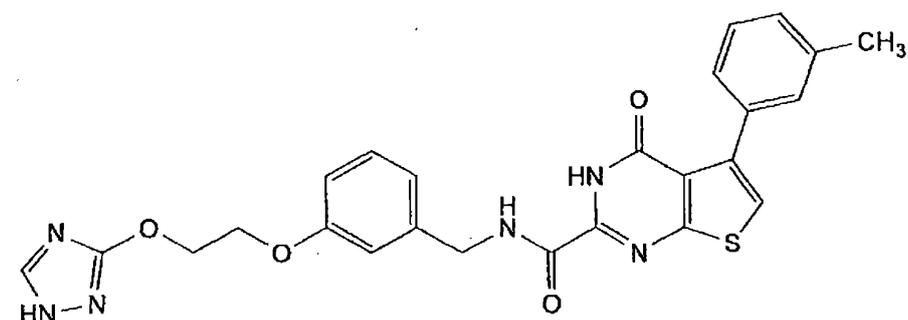


20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(3-cianofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 75, y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (124,4 mg, 61%).

punto de fusión: 180-182 °C

Ejemplo 63

30 5-(3-metilfenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]encil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

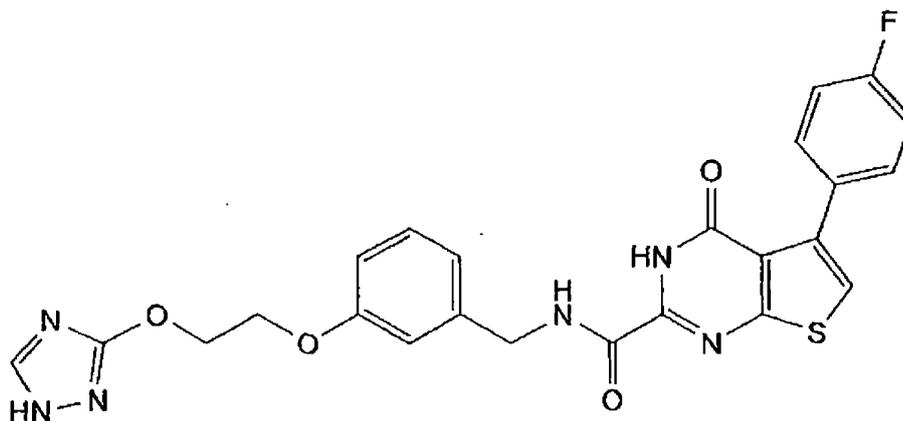


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(3-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidro-2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 76 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (150,0 mg, 74%).

punto de fusión: 123-125 °C

#### Ejemplo 64

5-(4-fluorofenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]encil)-3,4-dihidro-2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

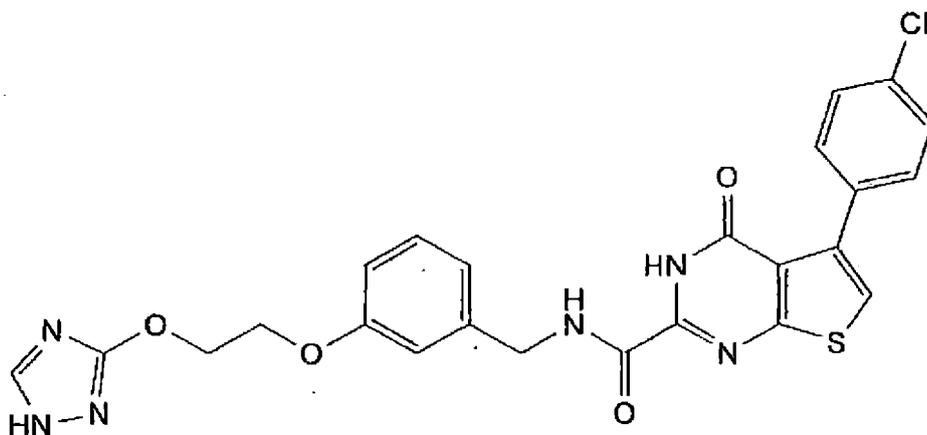


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidro-2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 77 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (187,2 mg, 69%).

punto de fusión: 188-190 °C

#### Ejemplo 65

5-(4-clorofenil)-4-oxo-N-(3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]encil)-3,4-dihidro-2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

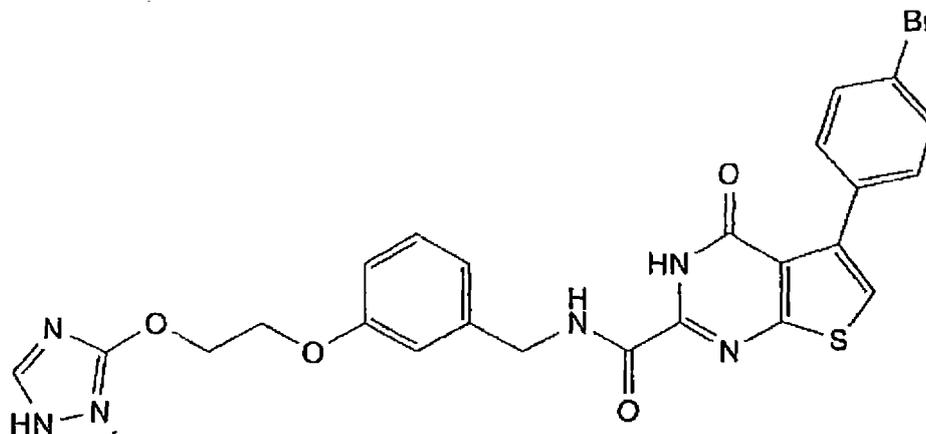


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidro-2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 78 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-{{1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (180,0 mg, 80%).

punto de fusión: 160-164 °C

Ejemplo 66

5 5-(4-bromofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

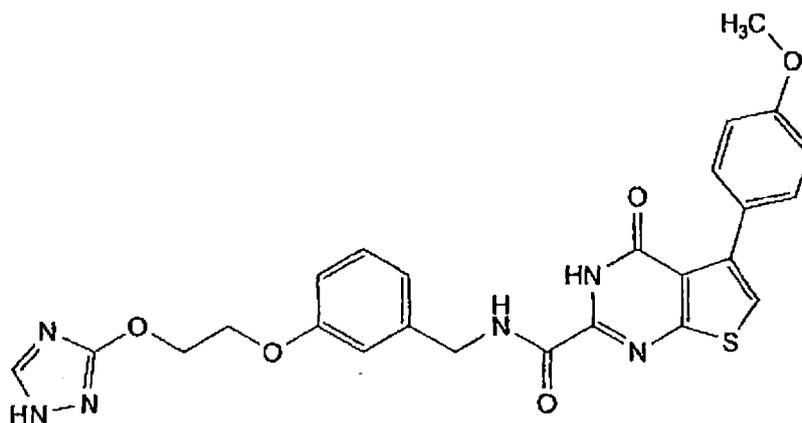


10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 79, y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]oxi}piridin-4-il)]metanoamina, 1-{3-[(2-([1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)etil]oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (147,7 mg, 71%).

15 punto de fusión: 189-192 °C

Ejemplo 67

20 5-(4-metoxifenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

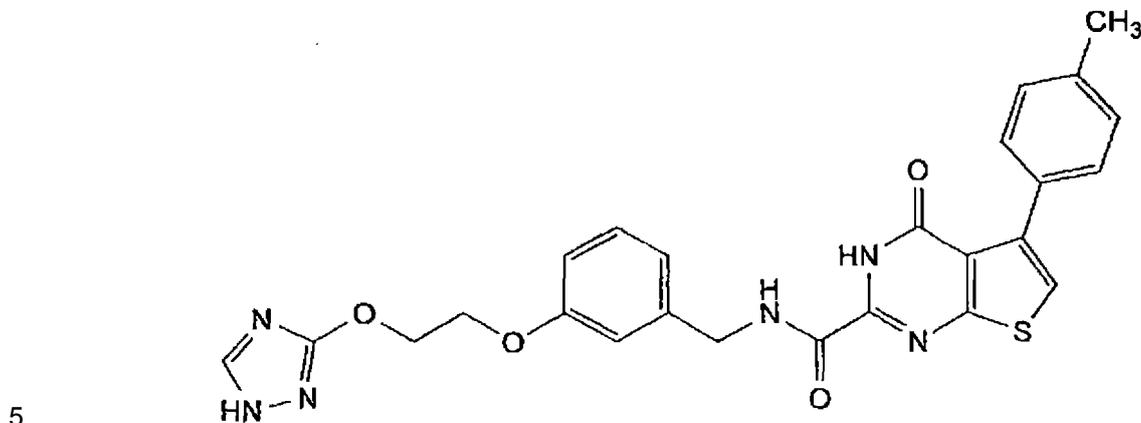


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(4-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 80 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil]oxi}piridin-4-il)]metanoamina, 1-{3-[(2-([1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)etil]oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (123,6 mg, 50%).

30 punto de fusión: 93-98 °C

Ejemplo 68

5-(4-metilfenilo)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

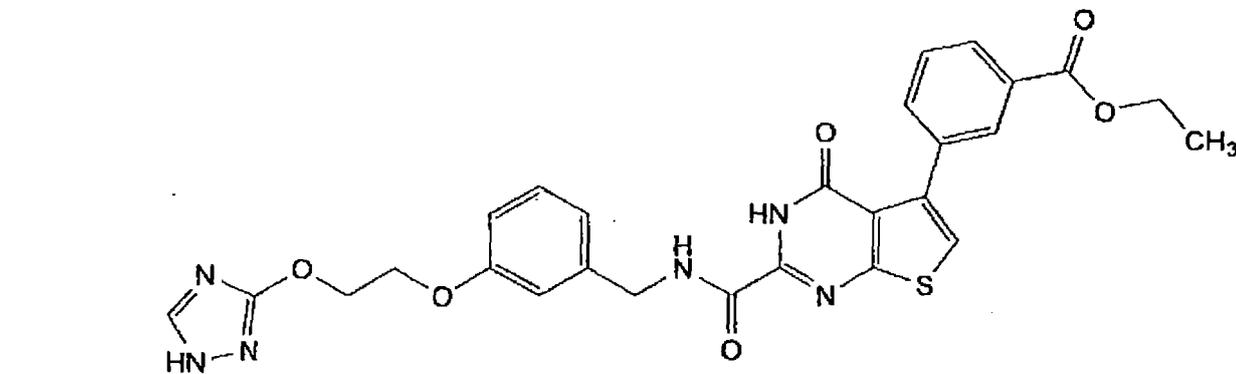


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-(4-metilfenilo)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 81, usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-({1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi)fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (162,0 mg, 68%).

punto de fusión: 122-125 °C

15 Ejemplo 69

3-[4-oxo-2-({3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}carbamoil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]benzoato de etilo

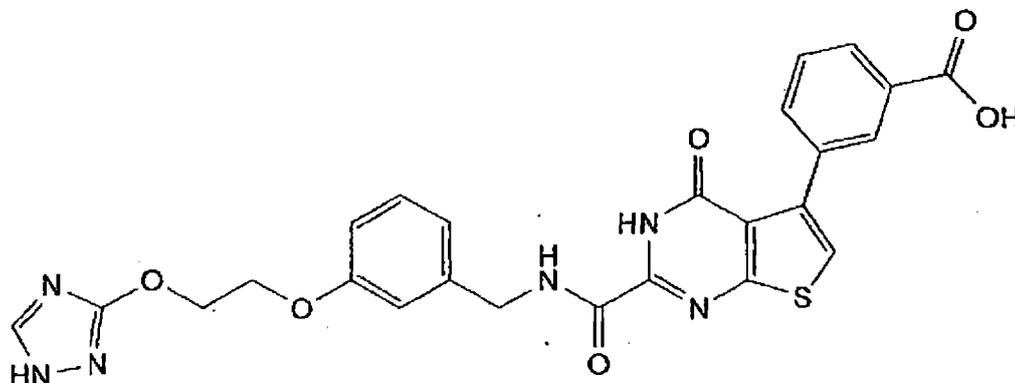


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, etil 5-[3-(etoxicarbonil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato obtenido en el Ejemplo de Referencia 82 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanoamina, 1-{3-[(2-({1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}oxi)etil}oxi)fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (132,7 mg, 58%).

punto de fusión: 151-153 °C

Ejemplo 70

ácido 3-[4-oxo-2-((3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)carbamoil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]benzoico



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 42 y usando, en lugar de 4-[[[4-oxo-2-[[[2-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propil]oxi]piridin-4-il]metil]amino]carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo, 3-[4-oxo-2-((3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil)carbamoil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo 69, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (80,0 mg, 73%).

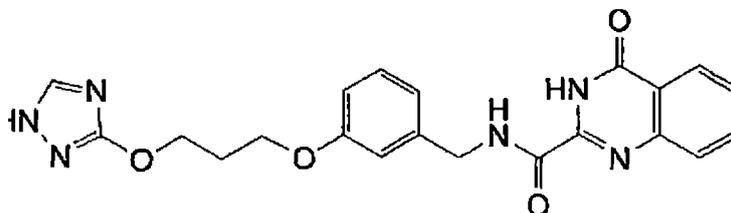
10

punto de fusión: 230-232 °C

Ejemplo 71

15

4-oxo-N-((3-((3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil)oxi)fenil)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



A una suspensión de 4-oxo-N-((3-((3-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxi)propil)oxi)fenil)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 86 (0,285 g, 0,430 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (1,27 ml) y trietilsilano (0,082 ml, 0,516 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se cristalizó en éter dietílico-EtOH para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,173 g, 96%).

25

punto de fusión: 190-192 °C

Ejemplo 72

30

5-(3-clorofenil)-4-oxo-N-((3-((3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil)oxi)fenil)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



35

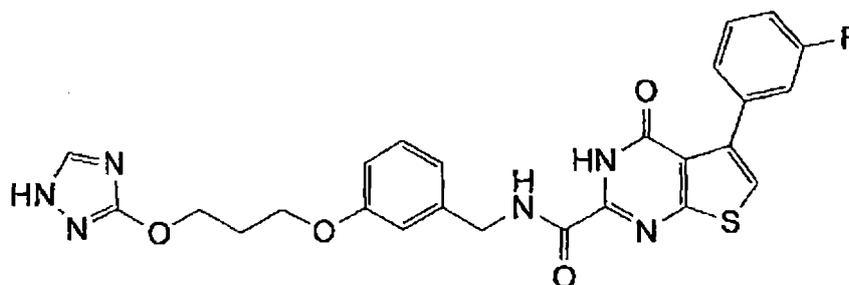
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 71 y usando 5-(3-clorofenil)-4-oxo-N-((3-((3-((1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxi)propil)oxi)fenil)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de

Referencia 87, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,200 g, 97%).

punto de fusión: 167-169 °C

#### 5 Ejemplo 73

5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-[(3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi)fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



10

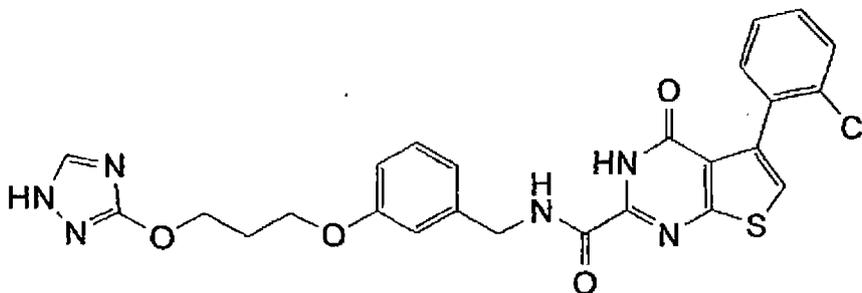
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 71 y usando 5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]oxi)propil]oxi)fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 88, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (0,155 g, 95%).

15

punto de fusión: 130-132 °C

#### Ejemplo 74

20 5-(2-clorofenil)-4-oxo-N-[(3-[(3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi)fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

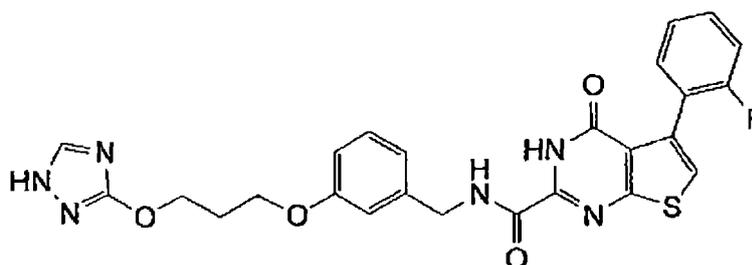


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 71 y usando 5-(2-clorofenil)-4-oxo-N-[(3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo]oxi)propil]oxi)fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 89, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,165 g, 96%).

30 punto de fusión: 165-167 °C

#### Ejemplo 75

35 5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-[(3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi)fenil]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

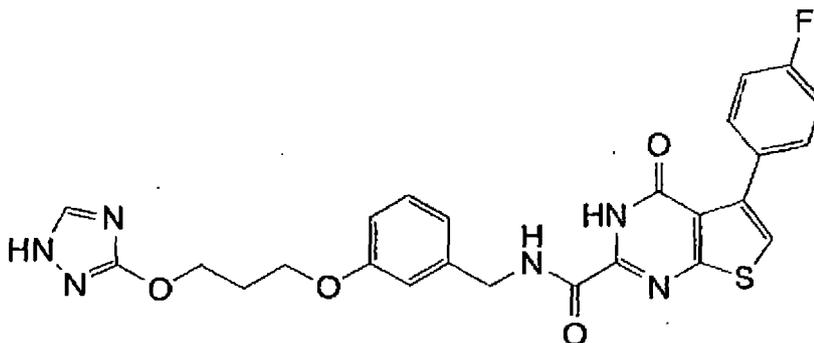


Por un procedimiento similar al del Ejemplo 71 y usando 5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-((3-((3-([1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)propil)oxi]fenil)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 90, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,145 g, 97%).

5 punto de fusión: 159-161 °C

Ejemplo 76

10 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-N-((3-((3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil)oxi]fenil)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

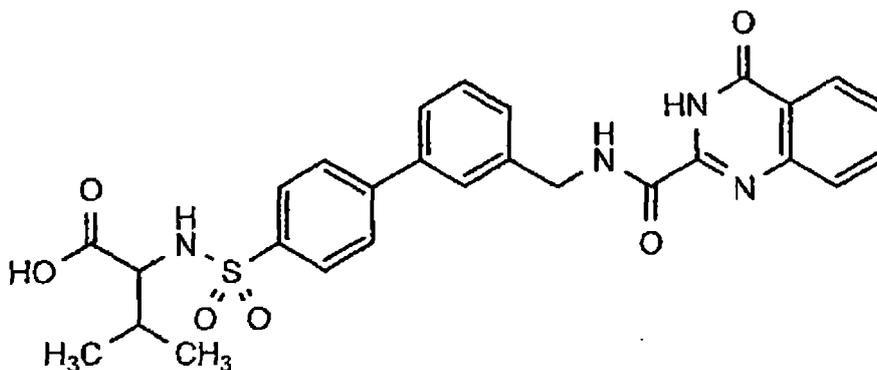


15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 71 y usando 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-N-((3-((3-([1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi)propil)oxi]fenil)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 91, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,172 g, 97%).

punto de fusión: 186-188 °C

20 Ejemplo 77

N-((3'-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino)metil)bifenil-4-il]sulfonil}valina



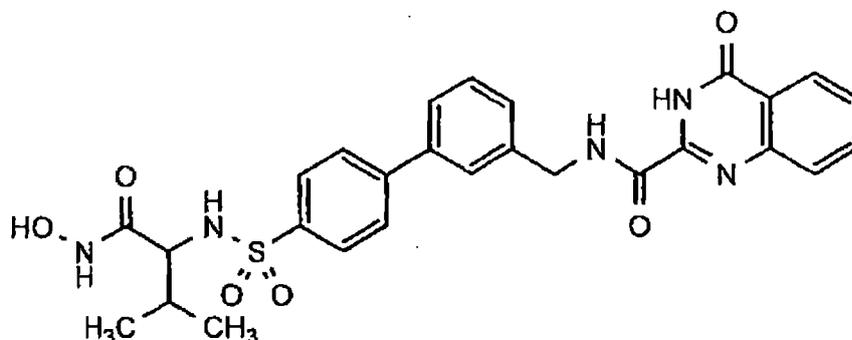
25 A una suspensión de N-((3'-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino)metil)bifenil-4-il]sulfonil}valinato de metilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 95 (0,250 g, 0,456 mmol) en THF (3 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (0,399 ml, 1,60 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,202 g, 83%).

35 punto de fusión: 141-143 °C

Ejemplo 78

N-({4'-({1-((hidroxiamino)carbonil)-2-metilpropil)amino)sulfonil}bifenil-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

5



Una suspensión de N-{{3'-({(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil}amino)metil}bifenil-4-il}sulfonil}valina obtenida en el Ejemplo 77 (0,080 g, 0,150 mmol), O-(trimetilsilil)hidroxilamina (0,055 ml, 0,449 mol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (0,086 g, 0,449 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,061 g, 0,449 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,05 N, solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en metanol-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,058 g, 71%).

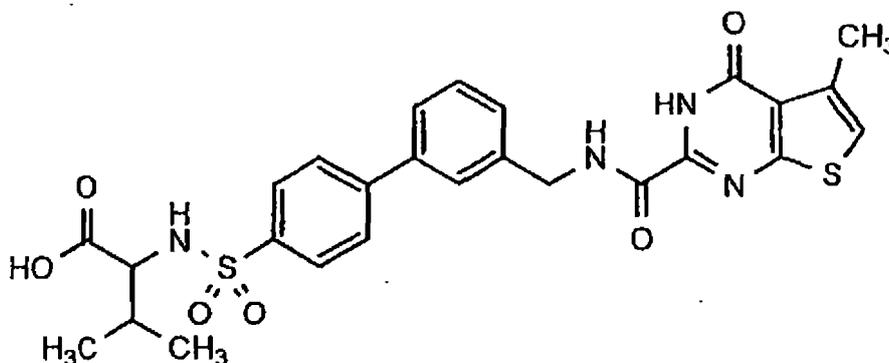
15

punto de fusión: 153-155 °C

Ejemplo 79

N-{{3'-({(5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil}amino)metil}bifenil-4-il}sulfonil}valina

20



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 77 y usando N-{{3'-({(5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil}amino)metil}bifenil-4-il}sulfonil}valinato de metilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 96, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,133 g, 52%).

25

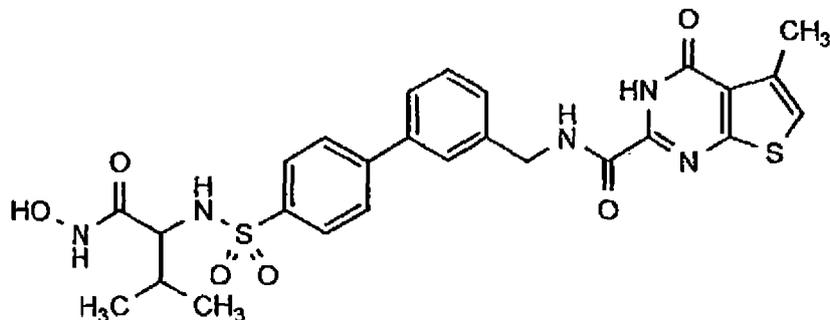
punto de fusión: 154-156 °C

30

Ejemplo 80

N-((4'-((1-((hidroxiamino)carbonil)-2-metilpropil)amino)sulfonyl)bifenil-3-il)metil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

5



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 78 y usando N-((3'-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil)amino)metil)bifenil-4-il)sulfonyl)valina obtenida en el Ejemplo 79, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,046 g, 61%).

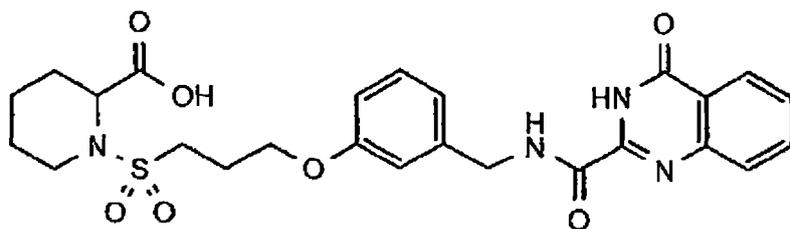
10

punto de fusión: 162-164 °C

Ejemplo 81

15

ácido 1-((3-((3-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxílico



20

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 77 y usando 1-((3-((3-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 100, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,332 g, 97%).

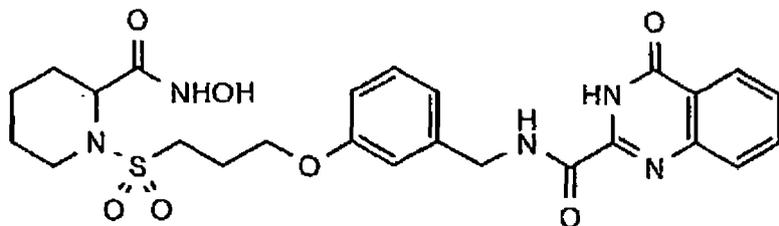
punto de fusión: 204-206 °C

25

Ejemplo 82

N-((3-((3-((2-((hidroxiamino)carbonil)piperidin-1-il)sulfonyl)propil)oxi)fenil)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

30



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 78 y usando ácido 1-((3-((3-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo 81, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,120 g, 78%).

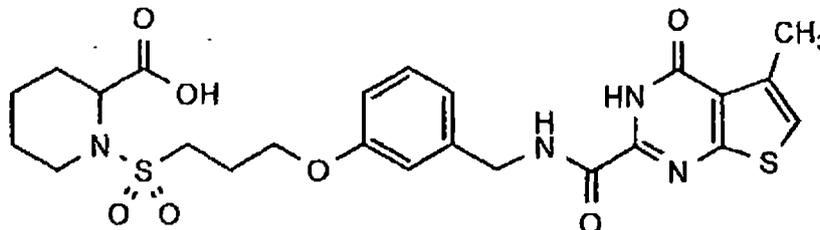
35

punto de fusión: 106-108 °C

Ejemplo 83

ácido 1-[(3-[[3-[[[(5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil]amino)metil]fenil]oxi]propil)sulfonil]piperidin-2-carboxílico

5



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 77 y usando 1-[(3-[[3-[[[(5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil]amino)metil]fenil]oxi]propil)sulfonil]piperidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 101, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,170 g, 66%).

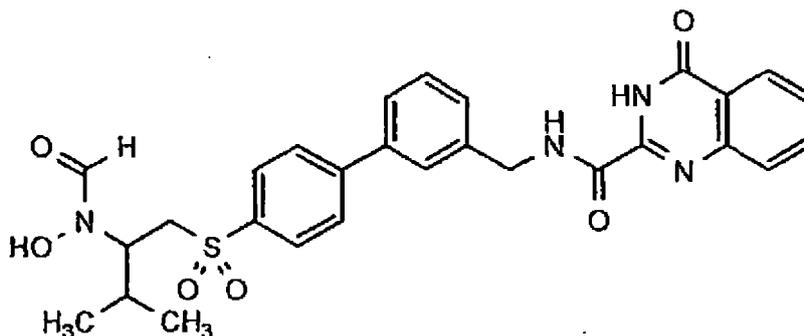
10

punto de fusión: 209-211 °C

Ejemplo 84

15

N-[[4'-([2-[formil(hidroxi)amino]-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



A ácido fórmico (0,217 ml) se le añadió anhídrido acético (0,054 ml, 0,576 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta solución se añadió a una suspensión de N-[[4'-([2-(hidroxiamino)-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 107 (0,285 g, 0,430 mmol) y ácido fórmico (2 ml) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-S (φ 20 mm X50 mm), fase móvil: agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%), gradiente: agua destilada/acetonitrilo = 90/10 → 0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm), y se cristalizó en EtOH-acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,077 g, 37%).

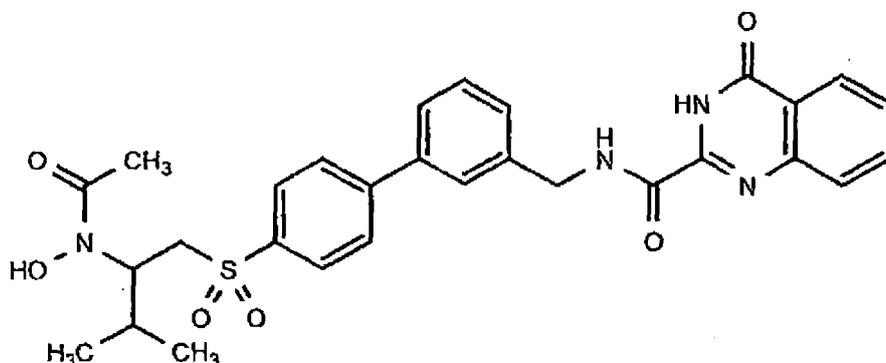
25

30

punto de fusión: 153-155 °C

Ejemplo 85

N-[[4'-([2-[acetil(hidroxi)amino]-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



5

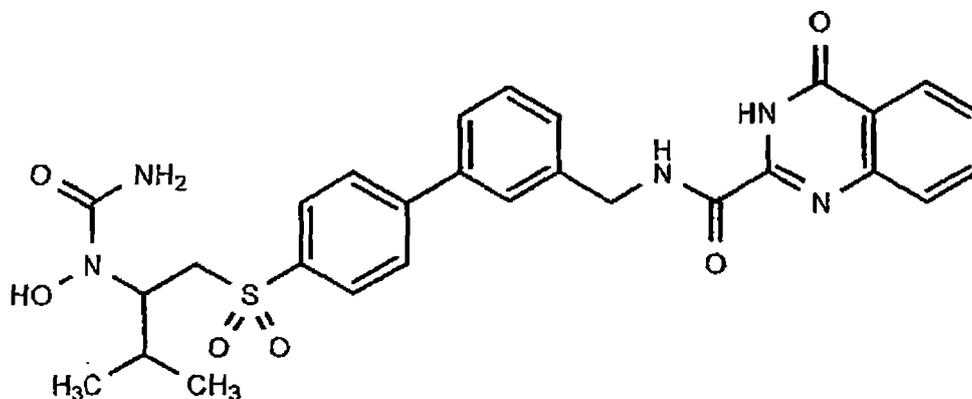
A una suspensión de N-[[4'-([2-(hidroxiamino)-3-metilbutil]sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 107 (0,100 g, 0,192 mmol) y ácido acético (2 ml) en THF (20 ml) se añadió anhídrido acético (0,018 ml, 0,192 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en EtOH-acetato de etilo-éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,085 g, 79%).

punto de fusión: 167-169 °C

15

Ejemplo 86

N-[[4'-([2-[(aminocarbonil)(hidroxi)amino]-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



Una suspensión de N-[[4'-([2-(hidroxiamino)-3-metilbutil]sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 107 (0,050 g, 0,096 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de trifosgeno (0,0094 g, 0,032 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió amoniaco acuoso al 28% (0,065 ml, 0,960 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en EtOH-agua para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,045 g, 83%).

25

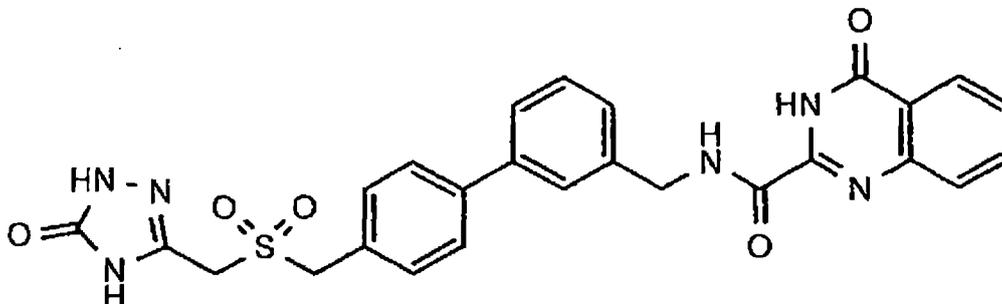
punto de fusión: 193-195 °C

30

Ejemplo 87

4-oxo-N-[[4'-(((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]sulfonyl)metil)bifenil-3-il]metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

5



Una solución de 5-[[[3'-(aminometil)bifenil-4-il]metil]sulfonyl]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 111 (0,060 g, 0,167 mmol), 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenida de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares (0,024 g, 0,112 mmol) y trietilamina (0,389 ml, 1,12 mmol) en EtOH (3 ml) -DMA (3 ml) se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en EtOH-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pálido (0,032 g, 55%).

10

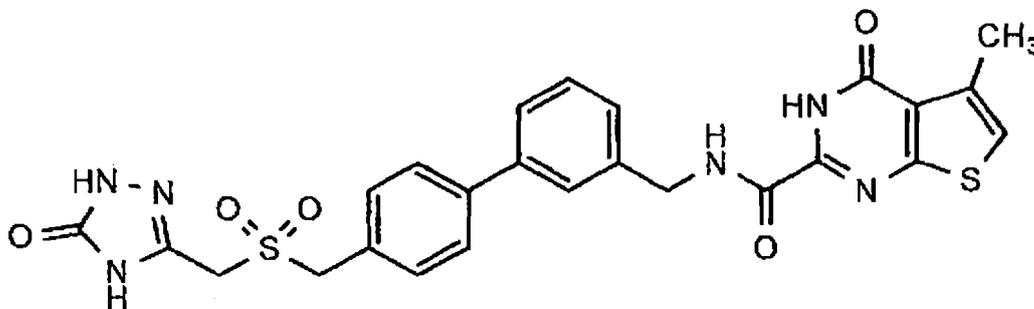
15

punto de fusión: 245-247 °C

Ejemplo 88

5-metil-4-oxo-N-[[4'-(((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]sulfonyl)metil)bifenil-3-il]metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

20



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 87 y usando [[[3'-(aminometil)bifenil-4-il]metil]sulfonyl]metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 111 y 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en el documento US4054656 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (0,043 g, 34%).

25

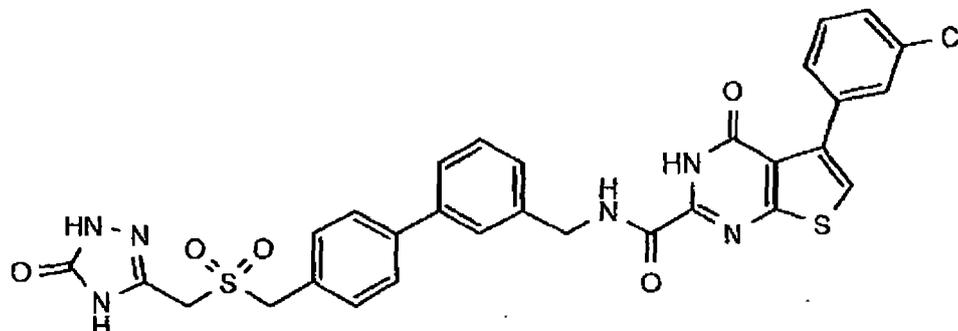
punto de fusión: 273-275 °C

30

Ejemplo 89

5-((3-(3-clorofenil)-4-oxo-N-([4'-((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)sulfonyl)metil]bifenil-3-il)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

5



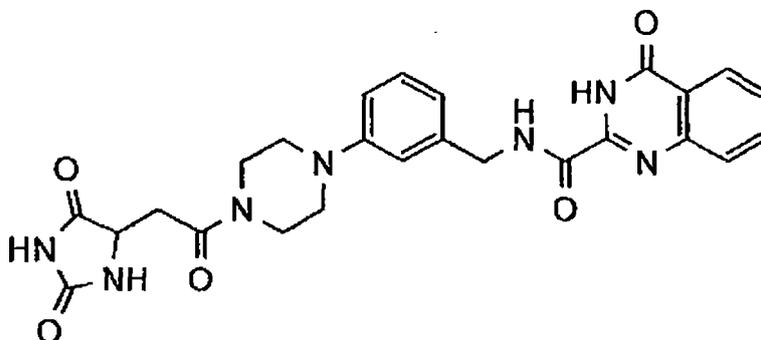
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 87 y usando 5-([13'-(aminometil)bifenil-4-il]metil)sulfonyl)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 111 y 5-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 73, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,067 g, 45%).

10

punto de fusión: 276-278 °C

15 Ejemplo 90

N-[(3-{4-[(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetil]piperazin-1-il}fenil)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



20

Una suspensión de dihidrocloruro de 4-oxo-N-[(3-piperazin-1-ilfenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 116 (0,109 g, 0,250 mmol), ácido (2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acético (0,047 g, 0,300 mmol), hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (0,096 g, 0,500 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,068 g, 0,500 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (0,139 ml, 100 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5 (φ 20 mm x 50 mm), fase móvil: agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%), gradiente: agua destilada/acetonitrilo = 90/10 → 0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm) y se cristalizó en metanol-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,078 g, 62%).

25

30

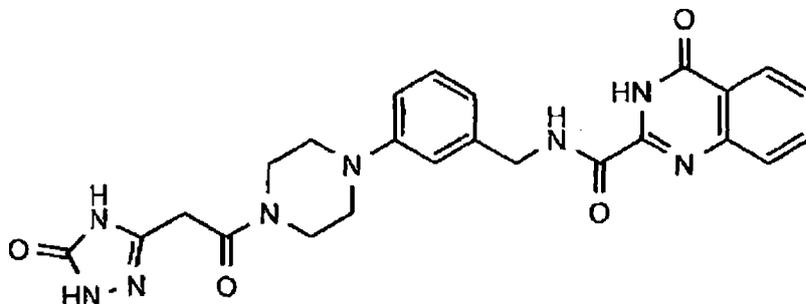
punto de fusión: 280-282 °C

35

Ejemplo 91

4-oxo-N-[(3-{4-[(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetil]piperazin-1-il}fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

5



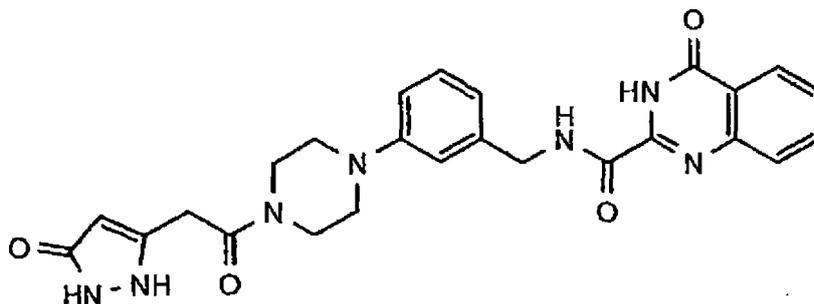
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 90 y usando dihidrocloruro de 4-oxo-N-[(3-piperazin-1-ilfenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 116 y ácido (5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)acético obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Australian Journal of Chemistry, 1979, 32, 161-165 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,077 g, 63%).

10

punto de fusión: 311-313 °C

15 Ejemplo 92

4-oxo-N-[(3-{4-[(3-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acetil]piperazin-1-il}fenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



20

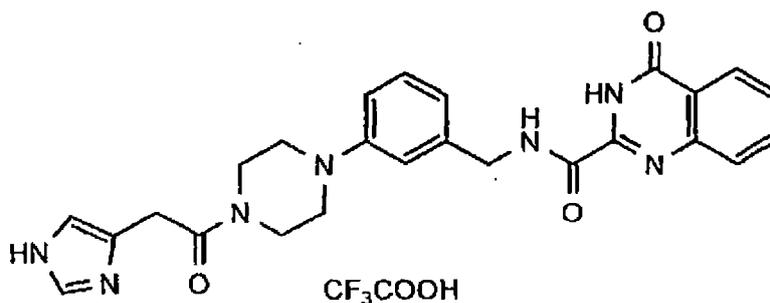
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 90 y usando dihidrocloruro de 4-oxo-N-[(3-piperazin-1-ilfenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 116 y ácido (5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acético obtenido en el Ejemplo de Referencia 118, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,040 g, 33%).

25

punto de fusión: 183-185 °C

Ejemplo 93

30 trifluoroacetato de N-({3-[(1H-imidazol-4-ilacetil)piperazin-1-il]fenil)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



35

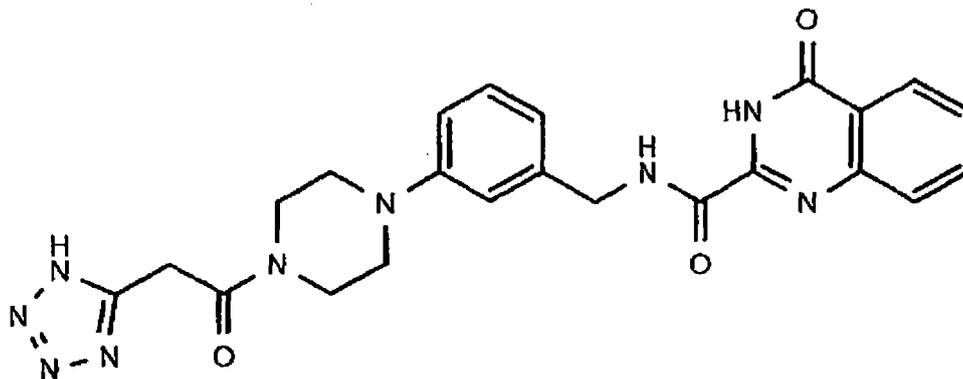
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 90 y usando dihidrocloruro de 4-oxo-N-[(3-piperazin-1-ilfenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 116 e hidroclocloruro del ácido 1H-imidazol-4-

ilacético, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (0,093 g, 79%).

punto de fusión: 202-204 °C

#### 5 Ejemplo 94

4-oxo-N-((3-[4-(1H-tetrazol-5-ilacetil)piperazin-1-il]fenil)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



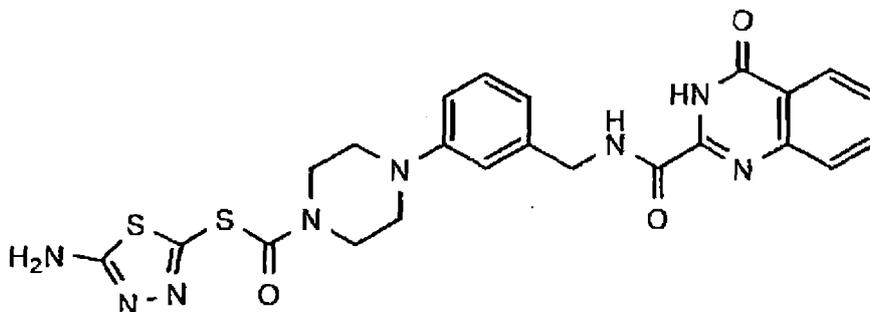
10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 90 y usando dihidrocloruro de 4-oxo-N-[(3-piperazin-1-ilfenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 116 y ácido 1H-tetrazol-5-ilacético, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,038 g, 32%).

15 punto de fusión: 163-165 °C

#### Ejemplo 95

20 [3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino)metil)fenil]piperazin-1-carbotioacido

S-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)



25 Una suspensión de dihidrocloruro de 4-oxo-N-[(3-piperazin-1-ilfenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenido en el Ejemplo de Referencia 116 (0,100 g, 0,229 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,688 mmol) en nitrometano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de trifosgeno (0,024 g, 0,080 mmol) en nitrometano (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una suspensión de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,061 g, 0,458 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,040 ml, 0,229 mmol) en nitrometano (5 ml) se añadió a esta

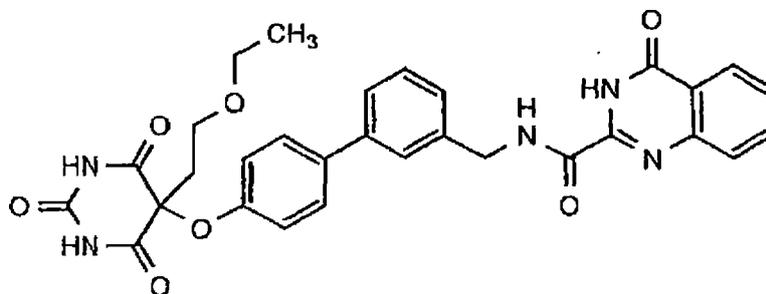
30 mezcla a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, una solución mixta de dimetilsulfóxido-metanol (1:1 (v/v)) y metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,066 g, 55%).

35 punto de fusión: 212-214 °C

Ejemplo 96

N-[[4'-([5-[2-(etiloxi)etil]-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il]oxi)bifenil-3-il]metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

5



Una suspensión de N-[(4'-hidroxibifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 119 (0,100 g, 0,269 mmol), 5-bromo-5-[2-(etiloxi)etil]pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona obtenida de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO02/34726 y similares (0,075 g, 0,269 mmol) y carbonato potásico (0,186 g, 1,34 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo-IPE para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,07B g, 51%).

10

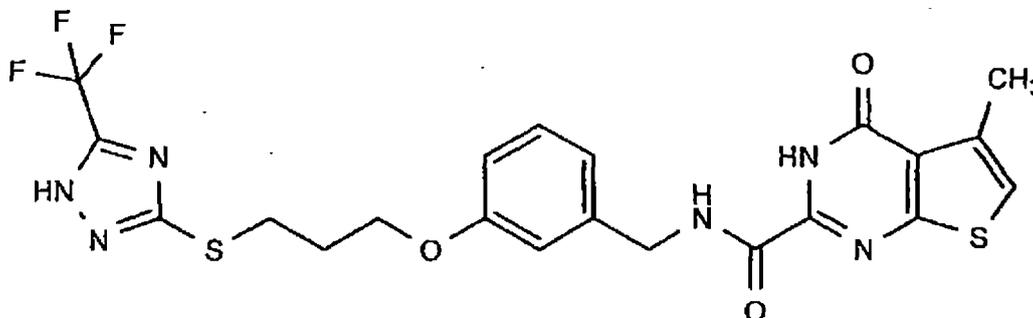
15

punto de fusión: 163-165 °C

Ejemplo 97

5-metil-4-oxo-N-[3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)bencil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

20



Una solución de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656 (150 mg, 0,630 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)fenil]metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 121 (243,80 mg, 0,661 mmol) y trietilamina (0,263 ml, 1,889 mmol) en un disolvente mixto de EtOH (10 ml)-DMA (2 ml) se agitó a 90 °C durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo-THF y ácido clorhídrico 1 N al residuo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS- 156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5 (φ 20 mm x 50 mm), fase móvil: agua destilada (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%), gradiente: agua destilada/acetonitrilo = 95/5 → 0/100, tiempo: 10 min, caudal: 25 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm), y se cristalizó en EtOH para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (83,8 mg, 25%).

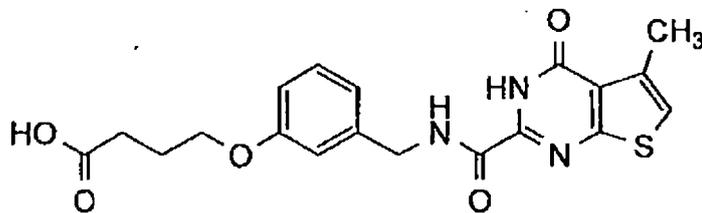
30

35

punto de fusión: 170-172 °C

Ejemplo 98

ácido 4-[3-(((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil)amino)metil]fenoxi]butanoico



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 42 y usando, en lugar de 4-[[[4-oxo-2-(((2-([3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propil]oxi)piridin-4-il)metil)amino)carbonil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il]metil]oxi]metil]benzoato de etilo, 4-[3-(((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil)amino)metil]fenoxi]butanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 122, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (465,7 mg, 91%).

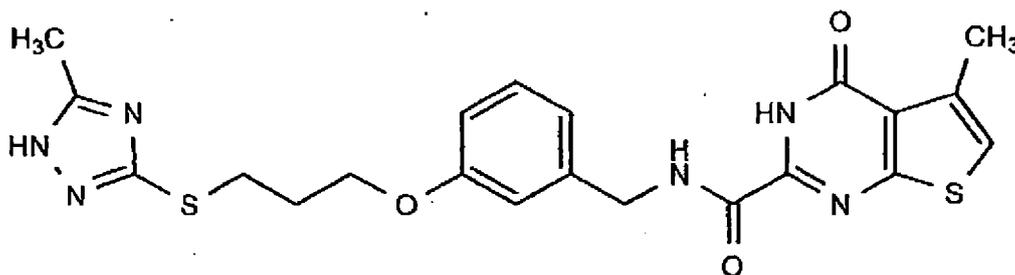
10

punto de fusión: 179-181 °C

Ejemplo 99

15

5-metil-N-(3-{3-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propoxi}bencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 97 y usando, en lugar de hidrocloreto de 1-[3-{3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi}fenil]metanamina, hidrocloreto de 1-(3-{3-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propoxi}fenil)metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 124, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (31,2 mg, 11%).

20

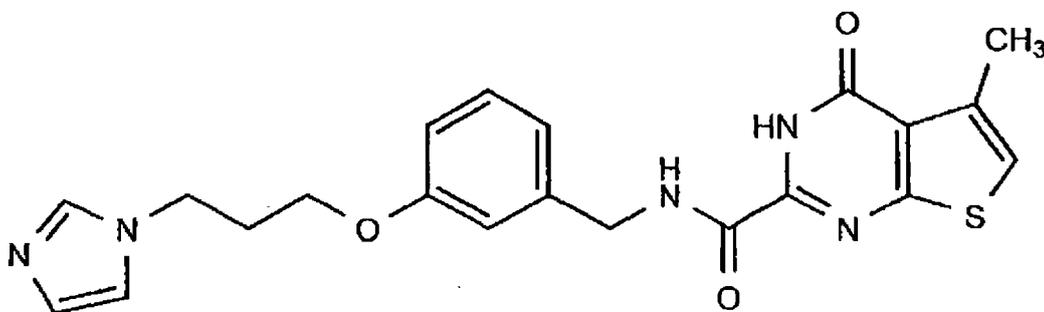
punto de fusión: 170-171 °C

25

Ejemplo 100

30

N-{3-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]bencil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



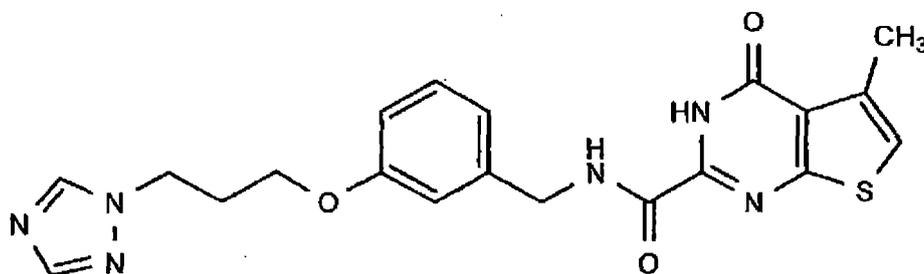
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 97 y usando, en lugar de hidrocloreto de 1-[3-{3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi}fenil]metanamina, hidrocloreto de 1-{3-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]fenil}metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 126, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (186,6 mg, 68%).

35

punto de fusión: 222-225 °C

Ejemplo 101

5-metil-4-oxo-N-(3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi]encil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 97 y usando, en lugar de hidrocloreto de 1-[3-(3-([5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propoxi)fenil]metanamina, hidrocloreto de 1-[3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi)fenil]metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 12B, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (177,7 mg, 59%).

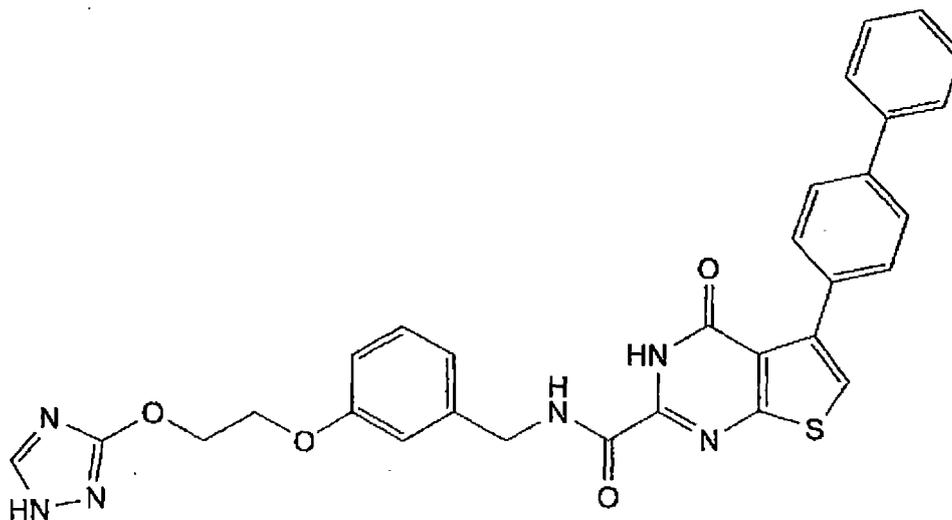
10

punto de fusión: 180-182 °C

Ejemplo 102

15

5-bifenil-4-il-4-oxo-N-(3-(2-(1H-1,2,4-triazol-3-ilo)etoxi)encil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



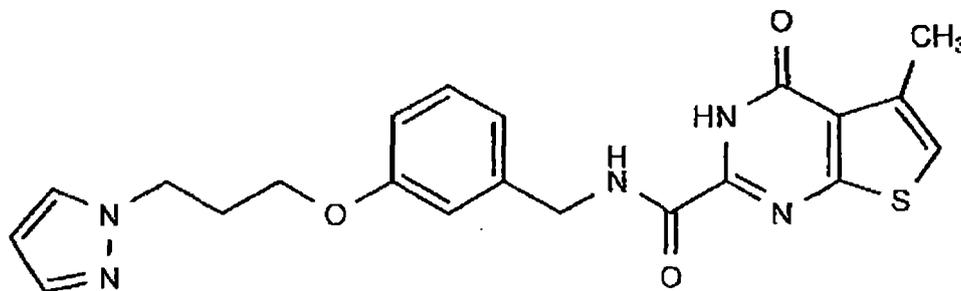
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22, y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-bifenil-4-il-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 136 y usando, en lugar de 1-[2-(3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil)oxi]piridin-4-il]metanoamina, 1-[3-(2-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxi)etil)oxi]fenil]metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (155,4 mg, 85%).

25

punto de fusión: 185-187 °C

Ejemplo 103

5-metil-4-oxo-N-(3-[3-(1H-pirazol-1-il)propoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 97 y usando, en lugar de hidrocloreto de 1-[3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)fenil]metanamina, hidrocloreto de 1-[3-(3-(1H-pirazol-1-il)propoxi)fenil]metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 130, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (163,0 mg, 61%).

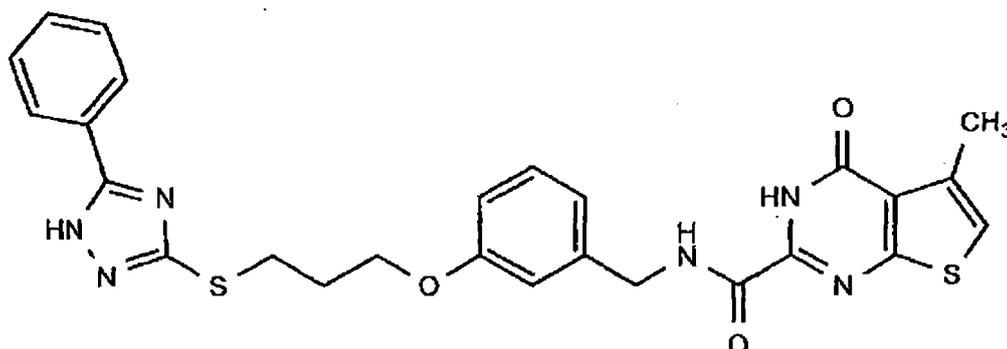
10

punto de fusión: 162-163 °C

Ejemplo 104

15

5-metil-4-oxo-N-(3-[3-[[5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi]bencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



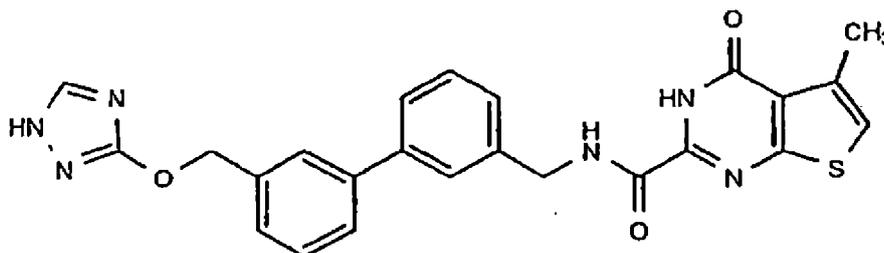
20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 97 y usando, en lugar de hidrocloreto de 1-[3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)fenil]metanamina, hidrocloreto de 1-[3-(3-[[5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)fenil]metanamina obtenido en el Ejemplo de Referencia 132, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (42,0 mg, 13%).

25 punto de fusión: 119-121 °C

Ejemplo 105

30

5-metil-4-oxo-N-({3'-[(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)metil]bifenil-3-il)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



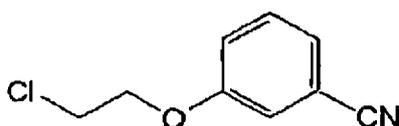
Por un procedimiento similar al del Ejemplo 22 y usando, en lugar de 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito

en el documento US4054656 y usando, en lugar de 1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il)metanoamina, 1-(3'-{[(1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxi]metil}bifenil-3-il)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 135, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (4,7 mg, 2%).

5 punto de fusión: 152-154 °C

Ejemplo de Referencia 1

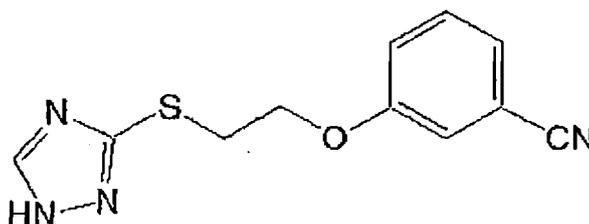
10 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo



15 Una suspensión de 3-hidroxibenzonitrilo (5,00 g, 42,0 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (9,00 g, 62,8 mmol) e hidróxido potásico (2,5 g, 44,6 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2%-50%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,39 g, 18%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,83 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,7 Hz), 7,14-7,19 (2H, m), 7,29 (1H, dt, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,37-7,43 (1H, m).

20 Ejemplo de Referencia 2

3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]benzonitrilo

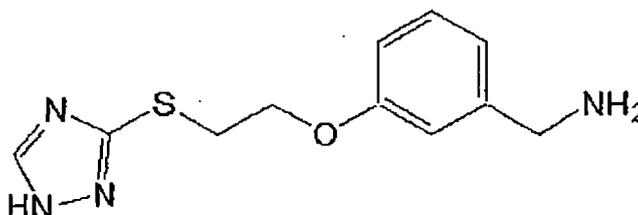


25 Una solución de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (11,3 g, 62,3 mmol), 1H-1,2,4-triazol-3-tiol (6,00 g, 59,3 mmol) y trietilamina (8,40 ml, 62,3 mmol) en etanol (50 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (14,4 g, 98%).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,48 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,32 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 8,46 (1H, s), 14,09 (1H, s).

35 Ejemplo de Referencia 3

1-(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metanamina

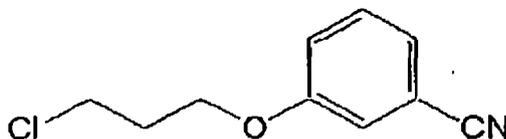


40 Una solución de 3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (9,00 g, 36,5 mmol) y níquel Raney (5,00 g) en amoníaco 5 N/metanol (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se cristalizó en tolueno para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color azul pálido (6,45 g, 71%).

punto de fusión: no menos de 300 °C

Ejemplo de Referencia 4

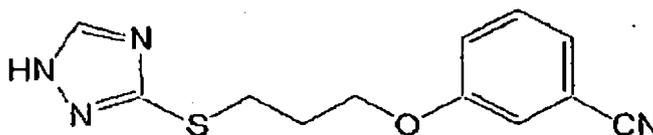
5 3-[(3-cloropropil)oxi]benzonitrilo



10 Una suspensión de 1-bromo-3-cloropropano (13,9 g, 88,1 mmol) e hidruro sódico al 60% (dispersión de aceite, 3,02 g, 126 mmol) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 3-hidroxibenzonitrilo (10,0 g, 83,9 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%-15%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un  
15 aceite incoloro (14,2 g, 86%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,26 (2H, tt, J = 6,0, 6,0 Hz), 3,75 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,11 - 7,18 (2H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 5

20 3-[(3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil)oxi]benzonitrilo



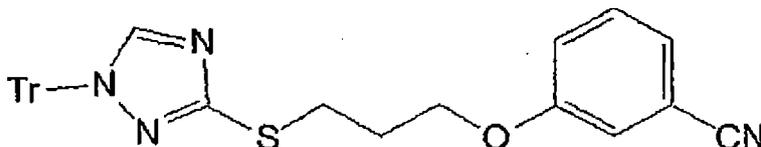
25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo, 3-[(3-cloropropil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (7,87 g, 100%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (2H, tt, J = 6,8, 6,6 Hz), 3,22 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,26-7,53 (4H, m), 8,42 (1H, s), 14,03 (1H, s).

30

Ejemplo de Referencia 6

3-[(3-1[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]propil)oxi]benzonitrilo



35

en la que Tr es trifenilmetilo, que es igual que en las otras fórmulas en la presente memoria descriptiva.

40 Una solución de 3-[(3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (4,00 g, 15,4 mmol), cloruro de tritilo (6,43 g, 23,0 mmol) y trietilamina (2,33 g, 23,0 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%-40%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,52 g, 46%).

45

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz., DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00-2,09 (H, m), 3,16 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,02-4,09 (2H, m), 7,01-7,11 (6H, m), 7,19-7,49 (13H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 7

1-{3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)oxi]fenil}metanamina



5

Una solución de 3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (2,00 g, 3,98 mmol) en THF (15 ml) se añadió lentamente a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,51 g, 39,8 mmol) en THF (45 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió hidrogenosulfato sódico 10 hidrato (5,13 g, 15,9 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron tolueno al residuo y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,91 g, 95%).

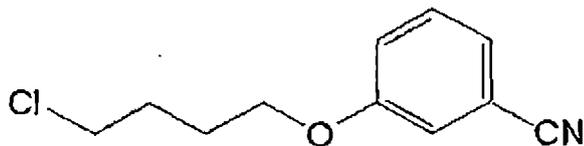
10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,94-2,08 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,62-3,67 (2H, m), 3,97 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,60-6,74 (1H, m), 6,82-6,92 (2H, m), 6,98-7,11 (6H, m), 7,12-7,45 (12H, m), 8,14 (1H, s).

15

Ejemplo de Referencia 8

3-[(4-clorobutil)oxi]benzonitrilo



20

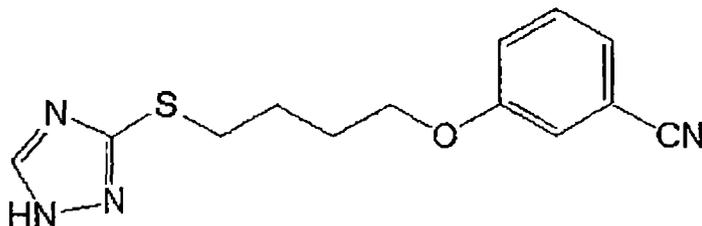
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 4 y usando, en lugar de 1-bromo-3-cloropropano, 1-bromo-4-clorobutano, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (8,33 g, 95%).

25

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,94-2,02 (4H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 5,4 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,21-7,27 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 9

3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]oxi]benzonitrilo



35

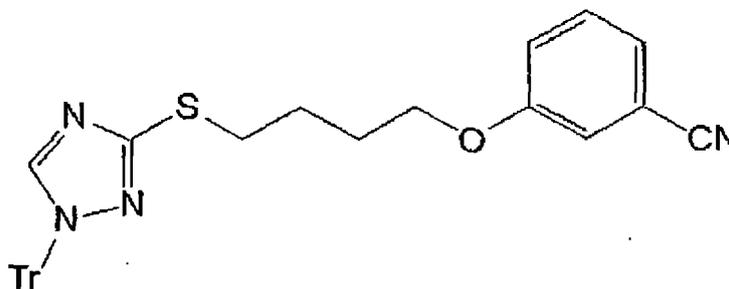
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo, 3-[(4-clorobutil)oxi]benzonitrilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (7,25 g, 100%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,87-2,02 (5H, m), 3,20-3,31 (2H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 7,06-7,16 (2H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m), 8,13 (1H, s).

40

Ejemplo de Referencia 10

3-[(4-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]butil]oxi]benzonitrilo



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 6 y usando, en lugar de 3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]oxi]benzonitrilo, 3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)butil]oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 9, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (10,7 g, 78%).

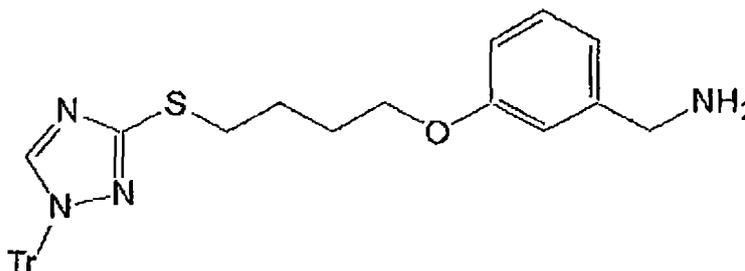
10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,81-1,89 (4H, m), 3,07-3,16 (2H, m), 3,83-3,90 (2H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,11-7,17 (6H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,28-7,36 (10H, m), 7,87 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 11

15

1-{3-[(4-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]butil]oxi]fenil]metanamina



20

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 7 y usando, en lugar de 3-[[3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]propil]oxi]benzonitrilo, 3-[[4-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio]butil]oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 10, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (8,65 g, 86%).

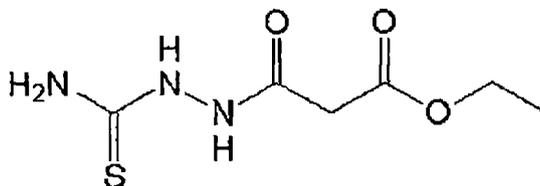
25

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,79-1,89 (4H, m), 2,35 (2H, s), 3,09-3,16 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,85-3,93 (2H, m), 6,71 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,3$  Hz), 6,81 (1H, s), 6,87 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz), 7,08-7,37 (16H, m), 7,86 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 12

30

3-[2-(aminocarbonotioil)hidrazino]-3-oxopropanoato de etilo



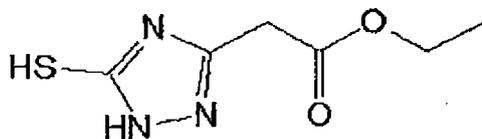
A una suspensión de hidrazincarbonotioamida (15,0 g, 165 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió gota a gota 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (24,8 g, 165 mmol) durante 30 min a 0 °C y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió metanol al residuo. El sólido resultante se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo, THF y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se cristalizó en acetato de etilo y éter isopropílico y los cristales obtenidos se lavaron con éter isopropílico y se secaron para dar el compuesto del título (14,2 g, 42%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,10-1,27 (3H, m), 3,28 (2H, s), 4,09 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 7,36 (1H, s), 7,98 (1H, s), 9,38 (1H, s), 10,02 (1H, s).

35

40

Ejemplo de Referencia 13

(5-mercapto-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de etilo



5

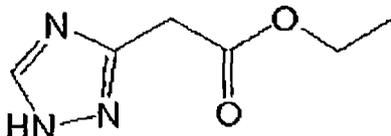
Una suspensión de 3-[2-(aminocarbonotioil)hidrazino]-3-oxopropanoato de etilo (14,0 g, 68,2 mmol) y etóxido sódico (9,52 g, 140 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja (12,2 g, 96%).

10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,74 (2H, s), 4,12 (2H, c, J = 7,0 Hz).

15 Ejemplo de Referencia 14

1H-1,2,4-triazol-3-ilacetato de etilo



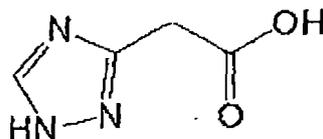
20

Una suspensión de (5-mercapto-1H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 (2,00 g, 10,7 mmol) y níquel Raney (5,00 g) en etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida.

25 A una suspensión del residuo en acetato de etilo se le añadió carbono activado y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color verde pálido (900 mg, 54%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,96 (2H, s), 4,26 (2H, c, J = 6,5 Hz), 8,03 (1H, s), 11,53 (1H, s a).

30 Ejemplo de Referencia 15

ácido 1H-1,2,4-triazol-3-ilacético



35

Una mezcla de 1H-1,2,4-triazol-3-ilacetato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (900 mg, 5,80 mmol), una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (7,25 ml, 29,0 mmol), agua (10 ml), metanol (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió etanol al residuo, el material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se cristalizó en tolueno para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (369 mg, 50%).

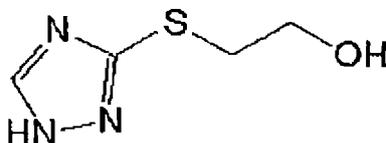
40

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,49 (2H, s), 7,92 (1H, s).

45

Ejemplo de Referencia 16

2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etanol



5

Una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol (14,7 g, 145 mmol), 2-yodoetanol (25,0 g, 145 mmol) y trietilamina (14,7 g, 145 mmol) en etanol (400 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se acidificó con agua y ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%-100%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,30 g, 35%).

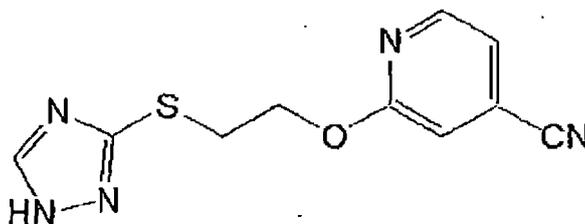
10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,08-3,26 (2H, m), 3,62 (2H, t, J = 6,7 Hz), 8,38 (1H, s).

15

Ejemplo de Referencia 17

2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-carbonitrilo



20

Una solución de 2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etanol obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (7,34 g, 50,6 mmol) en DMF (50 ml) se añadió a una solución de hidruro sódico al 60% (dispersión de aceite, 4,91 g, 123 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (6,80 g, 49,1 mmol) en DMF (50 ml) se añadió a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%-80%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (4,01 g, 33%).

25

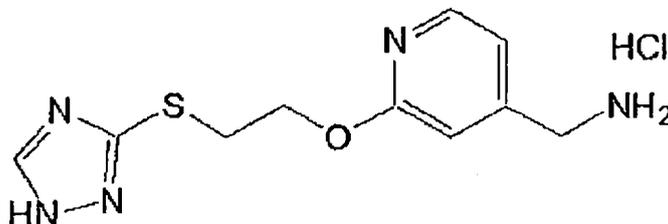
30

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,48 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,56 (2H, t, J = 6,5 Hz), 7,38 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 5,3, 0,8 Hz), 8,46 (1H, s a), 14,08 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 18

35

hidrocloruro de 1-(2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-il)metanamina



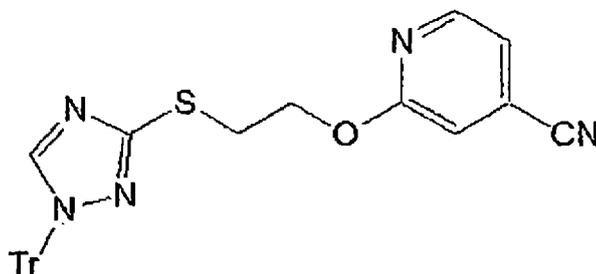
Una suspensión de 2-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]piridin-4-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (3,80 g, 15,4 mmol) y níquel Raney (19,0 g) en amoníaco 7 N/metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 2N/etanol (20 ml) al residuo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se agitó con calentamiento en etanol a 90 °C durante 2 h para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,27 g, 33%).

45

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,51 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,03 (2H, c, J = 5,7 Hz), 4,52 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,00 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 5,3, 1,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,61 (1H, s), 8,75 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 19

2-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]etil]oxi]piridin-4-carbonitrilo



5

Una solución de 2-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]etil]oxi]piridin-4-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (3,40 g, 13,7 mmol), cloruro de tritilo (5,73 g, 20,6 mmol) y trietilamina (2,87 ml, 20,6 mmol) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%-40%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (5,37 g, 80%).

10

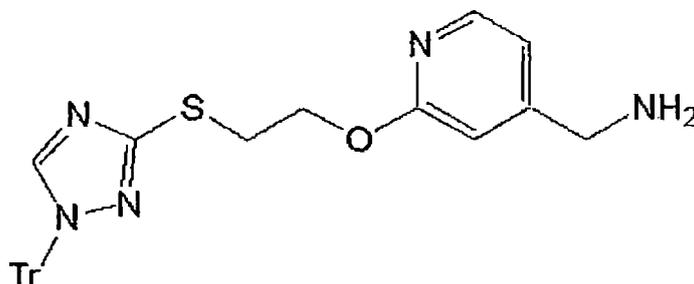
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,22-3,31 (1H, m), 3,42 (1H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (1H, t, J  $\ll$  6,4 Hz), 4,48 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,06 (7H, dd, J = 6,6, 2,8 Hz), 7,25-7,45 (11H, m), 8,15 (1H, s).

15

Ejemplo de Referencia 20

1-{2-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]etil]oxi]piridin-4-il}metanamina

20



Una solución de 2-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]etil]oxi]piridin-4-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 (5,00 g, 10,2 mmol) en THF (40 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,775 g, 20,4 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadieron agua y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0-20%/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,06 g, 41%).

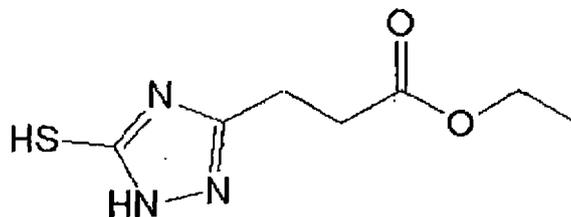
25

30

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,10 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,51- 3,64 (2H, m), 4,94 (2H, t, J = 5,6 Hz), 6,95-7,48 (20H, m), 8,12 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 21

3-(5-mercapto-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de etilo



5

## Etapa 1

10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 12 y usando, en lugar de 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo, 4-cloro-4-oxobutanoato de etilo, 4-[2-(aminocarbonotioil)hidrazino]-4-oxobutanoato de etilo se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (16,8 g, 35%).

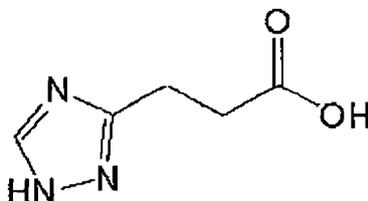
## Etapa 2

15 Una suspensión de 4-[2-(aminocarbonotioil)hidrazino]-4-oxobutanoato de etilo (16,8 g, 76,7 mmol) y etóxido sódico (10,4 g, 153 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (14,0 g, 91%).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,01-1,28 (3H, m), 2,64-2,83 (4H, m), 4,05 (2H, c, J = 7,2 Hz), 13,10 (1H, s a), 13,21 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 22

25 ácido 3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoico

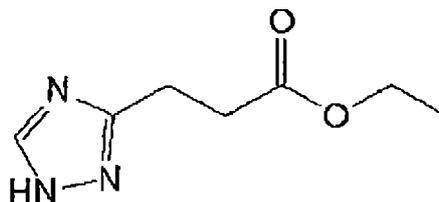


30 Se añadió lentamente 3-(5-mercapto-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 (650 mg, 3,23 mmol) a una solución mixta de nitrito sódico (8,91 mg, 0,129 mmol), ácido nítrico (3 ml) y agua (6 ml) mientras se mantenía 45 °C o menos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se cristalizó en THF y se lavó con THF. Se añadió etanol a la misma y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (454 mg, 99%).

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,24 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,82 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 23

40 3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de etilo



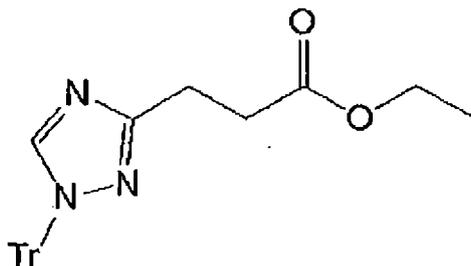
45 Una suspensión de ácido 3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoico obtenida en el Ejemplo de Referencia 22 (11,6 g, 3,54 mmol) y cloruro de hidrógeno 2 N/etanol (100 ml) en etanol (100 ml) se agitó a 90 °C durante 15 h. El material

insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato sódico y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (4,36 g, 33%).

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,11-1,20 (3H, m), 2,72 (2H, d, J = 1,7 Hz), 2,92 (2H, s), 4,00-4,08 (2H, m), 7,79 (1H, s), 13,59 (1H, s a).

10 Ejemplo de Referencia 24

3-(1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de etilo

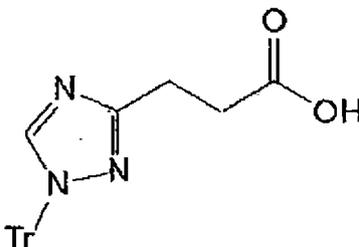


15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 6 y usando, en lugar de 3-[[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propil]oxi]benzonitrilo, 3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 23, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (773 mg, 32%).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,67 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, c, J = 6,9 Hz), 6,99-7,08 (6H, m), 7,34-7,40 (9H, m), 7,95 (1H, s).

25 Ejemplo de Referencia 25

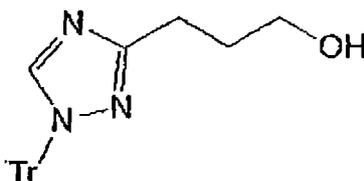
ácido 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoico



30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 15 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-ilacetato de etilo, 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 24, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (175 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,59 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,04 (6H, dd, J = 6,7, 2,9 Hz), 7,33-7,45 (9H, m), 7,93 (1H, s), 12,17 (1H, s a).

35 Ejemplo de Referencia 26

3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propan-1-ol



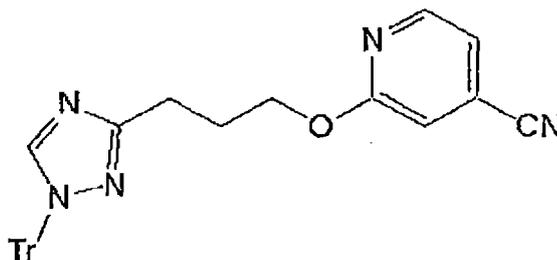
40 Una solución de 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (700 mg, 1,70 mmol) en THF (5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (84,0 mg, 2,21 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h y después a temperatura ambiente durante 15 h. Se

añadieron agua y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a la mezcla y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-80%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (289 mg, 46%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,70-1,83 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,36-3,45 (2H, m), 4,44 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,00-7,09 (6H, m), 7,33-7,41 (9H, m), 7,95 (1H, s).

#### Ejemplo de Referencia 27

2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-carbonitrilo

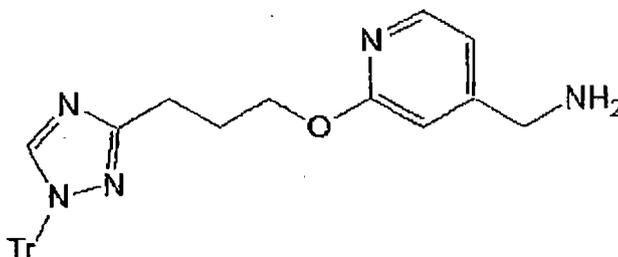


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 17 y usando, en lugar de 2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etanol, 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propan-1-ol obtenida en el Ejemplo de Referencia 26, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (314 mg, 88%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,03-2,14 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,04 (6H, dd, J = 6,4, 3,2 Hz), 7,31-7,41 (11H, m), 7,99 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 5,1 Hz).

#### Ejemplo de Referencia 28

1-[2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-il]metanamina

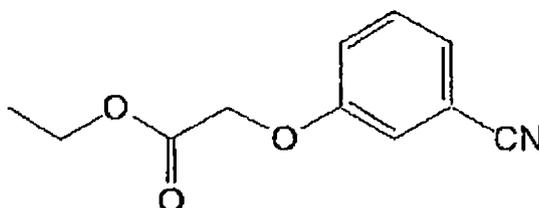


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 20 y usando, en lugar de 2-([2-([1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio)etil]oxi)piridin-4-carbonitrilo, 2-({3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propil}oxi)piridin-4-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 27, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (67 mg, 27%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,00-2,12 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,67 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,75 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J = 5,2, 1,0 Hz), 6,99-7,08 (6H, m), 7,29-7,40 (9H, m), 7,97 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 5,3 Hz).

#### Ejemplo de Referencia 29

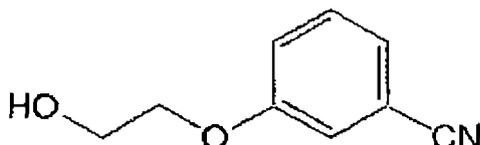
[(3-cianofenil)oxi]acetato de etilo



- 5 Se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (14,7 g, 88,1 mmol) a una suspensión de carbonato potásico (12,8 g, 92,3 mmol) y 3-hidroxibenzonitrilo (10,0 g, 63,9 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (17,5 g, 99%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,65 (2H, s), 7,13-7,18 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 30

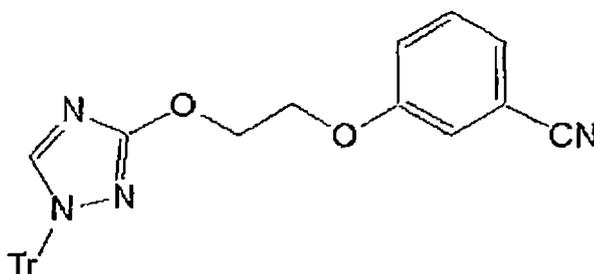
- 10 3-[(2-hidroxietil)oxi]benzonitrilo



- 15 Una suspensión de [(3-cianofenil)oxi]acetato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 (8,00 g, 39,0 mmol) y borohidruro sódico (1,47 g, 39,0 mmol) en etanol (120 ml) se agitó a 50 °C durante 15 h y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (5,85 g, 92%).
- 20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,67 (1H, s a), 3,97-4,02 (2H, m), 4,08-4,13 (2H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,35-7,43 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 31

- 25 3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil)oxi]benzonitrilo

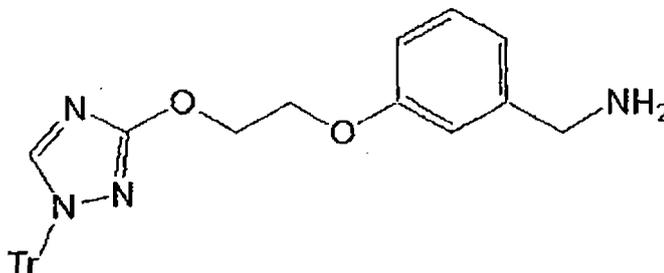


- 30 Una solución de 3-[(2-hidroxietil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 30 (19,2 g, 118 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de 3-nitro-1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol obtenida en el Ejemplo de Referencia 33 (40,0 g, 112 mmol) e hidruro sódico al 60% (dispersión de aceite, 6,06 g, 151,52 mmol) en THF (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (25,0 g, 46%).
- 35

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,23-4,29 (2H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 7,07-7,41 (19H, m), 7,67 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 32

1-{3-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil)oxi]fenil}metanamina



5

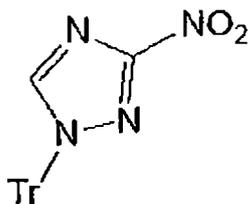
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 20 y usando, en lugar de 2-[[2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]etil]oxi]piridin-4-carbonitrilo, 3-[[2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]etil]oxi]benzocarbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 31, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (504 mg, 99%).

10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,58-2,00 (2H, m), 3,66 (2H, s), 4,20-4,27 (2H, m), 4,45 (2H, dd,  $J = 5,5, 3,4$  Hz), 6,75 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,1$  Hz), 6,86-6,96 (2H, m), 7,06-7,14 (6H, m), 7,19 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,34-7,44 (9H, m), 7,86 (1H, s).

15 Ejemplo de Referencia 33

3-nitro-1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol



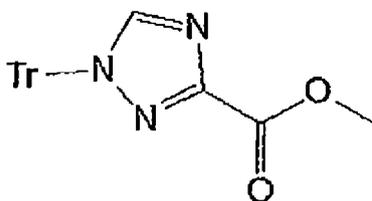
20

Una solución de 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (1,00 g, 8,77 mmol), cloruro de tritilo (4,89 g, 17,5 mmol) y diisopropiletilamina (3,05 ml, 17,5 mmol) en THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15-30%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,90 g, 93%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,08-7,17 (6H, m), 7,33-7,47 (9H, m), 8,04 (1H, s).

25

Ejemplo de Referencia 34

30 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo



35

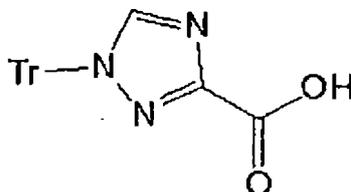
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 33 y usando, en lugar de 3-nitro-1H-1,2,4-triazol, 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (17,0 g, 59%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,84 (3H, s), 7,07 (6H, dd,  $J = 6,8, 2,8$  Hz), 7,34-7,46 (9H, m), 8,39 (1H, s).

40

Ejemplo de Referencia 35

ácido 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico



5

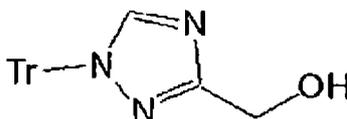
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 15 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-ilacetato de etilo, 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 34, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,82 g, 98%).

10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,07 (6H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz), 7,30-7,56 (9H, m), 8,31 (1H, s), 13,49 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 36

15 [1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol



20

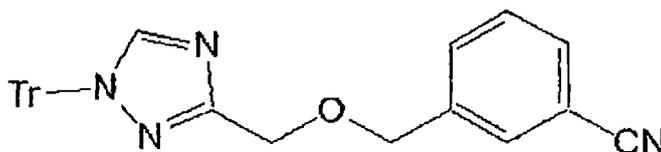
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 26 y usando, en lugar de 3-[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]propanoato de etilo, 1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 34, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (5,35 g, 58%).

25

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,44 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,29- 5,35 (1H, m), 7,03-7,10 (6H, m), 7,36-7,42 (9H, m), 8,04 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 37

3-[[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]oxi]metil]benzonitrilo



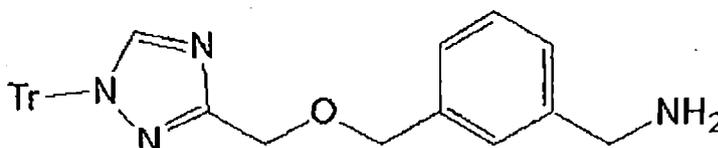
30

Una suspensión de [1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol obtenida en el Ejemplo de Referencia 36 (3,00 g, 8,79 mmol), 3-(bromometil)benzonitrilo (1,89 g, 9,67 mmol) e hidruro sódico al 60% (dispersión de aceite, 0,316 g, 13,2 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-30%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,50 g, 87%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,54 (2H, s), 4,57 (2H, s), 7,04-7,11 (6H, m), 7,35-7,43 (9H, m), 7,51-7,64 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,16 (1H, s).

35

Ejemplo de Referencia 38

1-{3-[[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]oxi]metil]fenil}metanamina



45

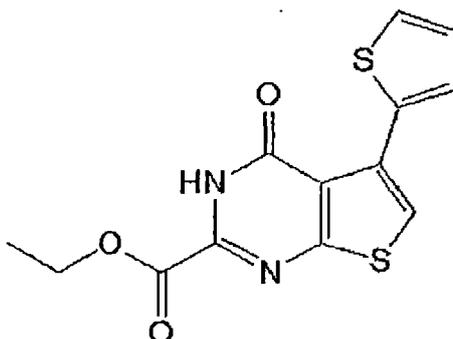
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 20 y usando, en lugar de 2-[(2-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-

triazol-3-il]tio}etil)oxi]piridin-4-carbonitrilo, 3-[[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]oxi]metil]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 37, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,96 g, 67%).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,96 (2H, s a), 3,68 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,52 (2H, s), 6,97-7,17 (7H, m), 7,16-7,31 (3H, m), 7,33-7,47 (9H, m), 8,14 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 39

- 10 4-oxo-5-(2-tienil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

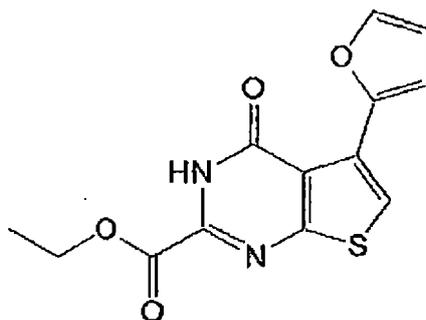


- 15 Se suspendió 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo (3,00 g, 11,342 mmol) en una solución 1 N de cloruro de hidrógeno-ácido acético (30 ml), se añadió cianoformiato de etilo (1,29 g, 13,026 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico y el material insoluble se recogió por filtración, se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo (3,21 g, 88%).

- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 5,1, 3,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 3,6, 1,3 Hz), 7,87 (1H, s), 12,89 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 40

- 25 5-furan-2-il-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

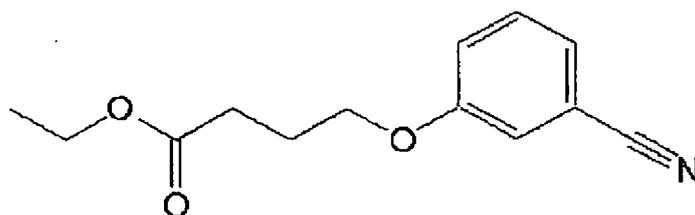


- 30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-furan-2-iltiofeno-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (2,85 g, 47%).

- 35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 3,4, 1,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,95 (1H, s), 12,93 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 41

4-[(3-cianofenil)oxi]butanoato de etilo



## Etapa 1

- 5 Una solución de ácido 4-bromobutanoico (25,0 g, 150 mmol), DMF (5 gotas) y cloruro de oxalilo (17,0 ml, 195,0 mmol) en diclorometano (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron diclorometano (200 ml) y etanol (9,0 ml, 170 mmol) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-5%/hexano) para dar 4-bromobutanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (24,5 g, 84%).

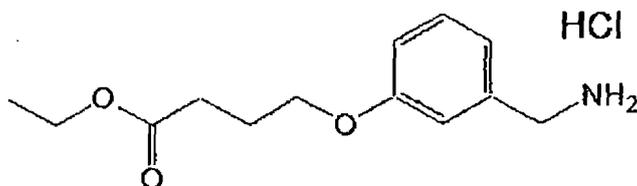
## Etapa 2

- 15 Una suspensión de 3-hidroxibenzonitrilo (5,00 g, 42,0 mmol) e hidruro sódico al 60% (dispersión de aceite, 2,01 g, 50,3 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió 4-bromobutanoato de etilo (9,82 g, 50,3 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10,2 g, 100%).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,13 (2H, tt, J = 6-7, 6,7 Hz), 2,52 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,08-7,16 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,32-7,40 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 42

30 hidrocioruro 4-[(3-(aminometil)fenil)oxi]butanoato de etilo



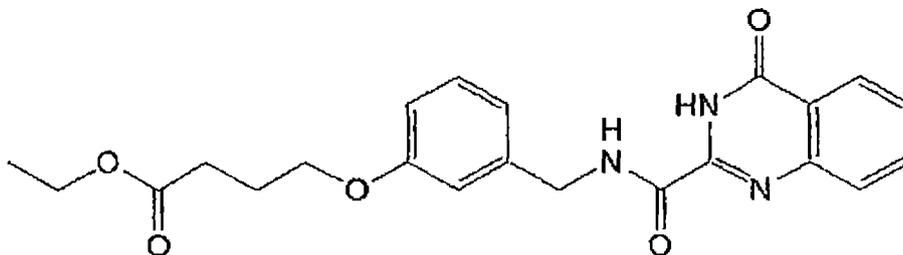
- 35 Una mezcla de 4-[(3-cianofenil)oxi]butanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 41 (8,50 g, 36,4 mmol), paladio al 10% sobre carbono (que contenía agua al 50%)(12,8 g), ácido fórmico (98 ml) y metanol (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (15,0 ml, 60,0 mmol) al residuo obtenido y la mezcla se agitó y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en tolueno y los cristales en bruto se recrystalizaron en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (7,79 g, 78%).

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,98 (2H, tt, J = 6,8, 6,8 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,95-4,03 (4H, m), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,12 (1H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,26 (3H, s).

45

Ejemplo de Referencia 43

4-[[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]oxi]butanoato de etilo



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 1 y usando, en lugar de 1-(3-[[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iltio)etil]oxi]fenil)metanoamina, hidrocloreto 4-[[3-(aminometil)fenil]oxi]butanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (807 mg, 86%).

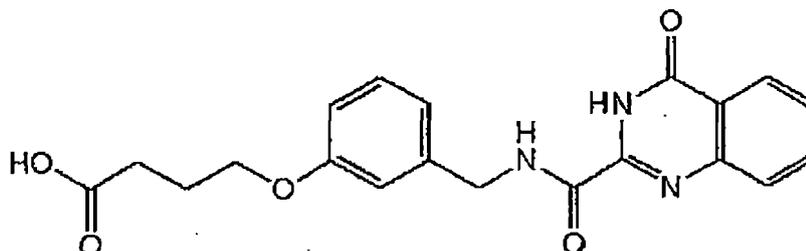
10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89- 2,01 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,04 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,45 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,77-6,84 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,19-7,27 (1H, m), 7,57-7,65 (1H, m), 7,75-7,81 (1H, m), 7,84-7,94 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 9,54 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,29 (1H, s a).

15

Ejemplo de Referencia 44

ácido 4-[[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]oxi]butanoico



20

Una mezcla de 4-[[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]oxi]butanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 43 (525 mg, 1,28 mmol), una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (1,6 ml), THF (10 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N (6,41 ml) al residuo y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (339 mg, 69%).

25

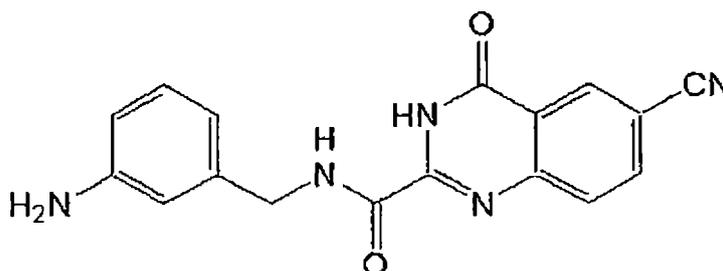
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,85-1,99 (2H, m), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,45 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,76-6,86 (1H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,56-7,67 (1H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 7,83-7,93 (1H, m), 8,18 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 9,55 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,21 (2H, s).

30

Ejemplo de Referencia 45

N-[[3-(aminofenil)metil]-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

35

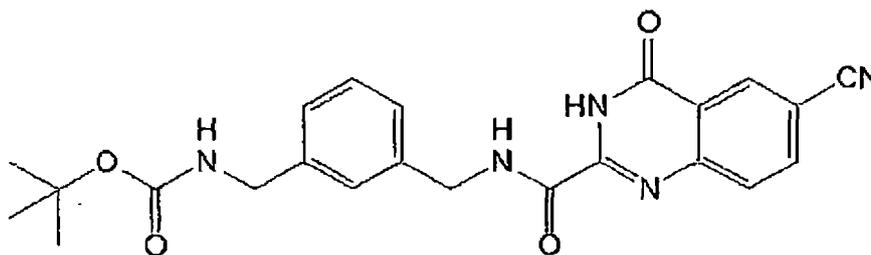


Una suspensión de 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 (1,00 g, 4,11 mmol) y 3-(aminometil)anilina (0,753 g, 6,17 mmol) en THF (15 ml) se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió IPE y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo-IPE para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (899 mg, 69%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,11 (2H, s), 6,40-6,56 (3H, m), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,50 (1H, t, J = 6,2 Hz), 12,48 (1H, s).

#### 10 Ejemplo de Referencia 46

{[3-({[6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino}metil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

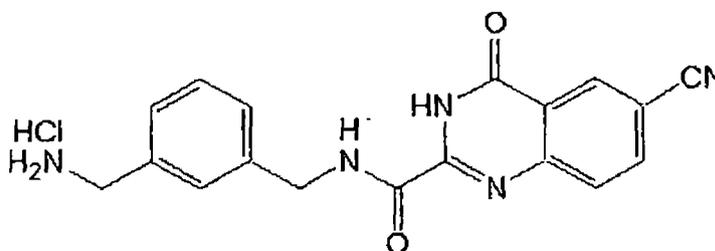


15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 45 y usando, en lugar de 3-(aminometil)anilina, {[3-(aminometil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,36 g, 88%).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,34 (9H, s), 4,10 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,47 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,07-7,42 (5H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,54 (1H, s), 9,65 (1H, s), 12,65 (1H, s).

#### Ejemplo de Referencia 47

25 hidrocioruro de N-{[3-(aminometil)fenil]metil}-6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

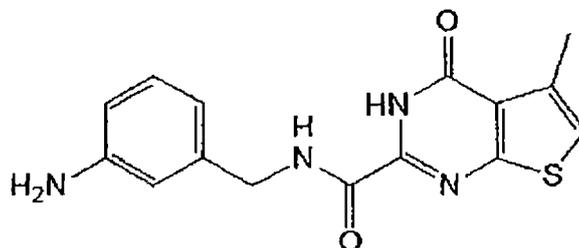


30 A una suspensión de ([3-({[6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino}metil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 46 (2,14 g, 4,94 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en tolueno. Los cristales en bruto obtenidos se suspendieron en acetato de etilo y la suspensión se agitó con calentamiento durante 3 h para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,86 g, 99%).

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,91-4,09 (2H, m), 4,51 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,31-7,46 (4H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 8,36 (3H, s a), 8,54-8,58 (1H, m), 9,63-9,75 (1H, m), 12,73 (1H, s a).

Ejemplo de Referencia 48

N-[(3-aminofenil)metil]-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida



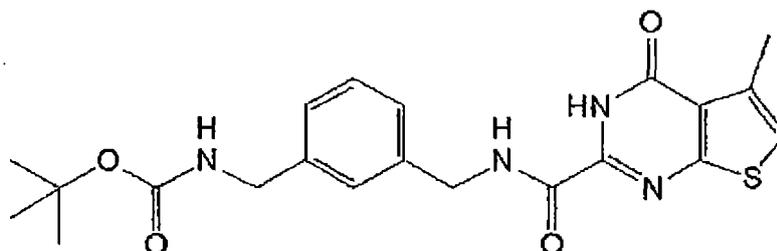
5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 45 y usando, en lugar de 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo [1,92 g, 97%).  $^1\text{H}$  RMN (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,33 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,03 (2H, s), 6,40-6,52 (3H, m), 6,94 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,48 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,20 (1H, s).

10

Ejemplo de Referencia 49

15 {[3-(((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil]amino)metil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



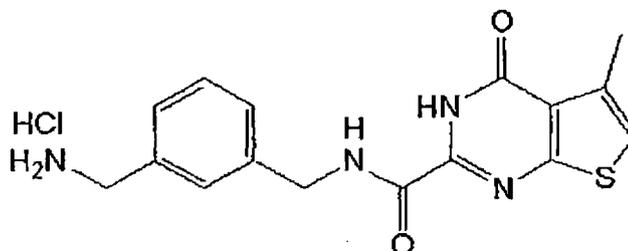
20

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 45 y usando, en lugar de 6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo, 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656 y usando, en lugar de 3-(aminometil)anilina, {[3-(aminometil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,11 g, 82%).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (9H, s), 2,47-2,53 (3H, m), 4,10 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,43 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,08-7,41 (6H, m), 9,62 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,25 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 50

30 hidrocloreto de N-([3-(aminometil)fenil]metil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

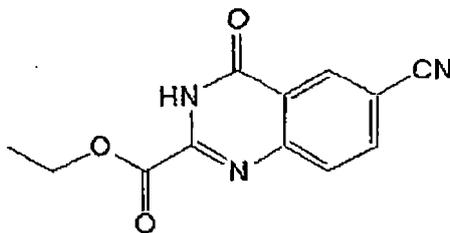


35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 47 y usando, en lugar de {[3-(((6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil]amino)metil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo, {[3-(((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil]amino)metil)fenil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 49, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,39 g, 3,80 mmol).

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,47-2,53 (3H, m), 3,99 (2H, s), 4,46 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,25-7,52 (5H, m), 9,58 (3H, s a), 9,67 (1H, t, J = 6,4 Hz).

## Ejemplo de Referencia 51

6-ciano-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



5

## Etapa 1

10 A una solución de ácido 5-yodoantranílico (25,0 g, 95,0 mmol) en THF (400 ml) se le añadió carbonato de bis(triclorometilo) (9,40 g, 31,7 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió amoníaco acuoso 2 N (235 ml) a la misma. La mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico y el material insoluble se recogió por filtración para dar 2-amino-5-yodobenzamida en forma de un polvo de color blanco (15,9 g, 64%).

15

## Etapa 2

20 A una solución de 2-amino-5-yodobenzamida (15,8 g, 60,3 mmol) y trietilamina (7,32 g, 72,4 mmol) en THF (300 ml) se le añadió gota a gota clorglioxilato de etilo (9,05 g, 66,3 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua para dar ((2-(aminocarbonil)-4-yodofenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (20,9 g, 96%).

20

## Etapa 3

25 A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-yodofenil)amino)(oxo)acetato de etilo (20,9 g, 57,7 mmol) en etanol (300 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución al 20% en etanol, 21,6 g, 63,5 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,3 N (600 ml) en refrigeración con hielo y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y etanol para dar 6-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color rosa pálido (17,0 g, 86%).

30

35  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,0 Hz).

35

## Etapa 4

40 Una suspensión de 6-yodo-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo (2,00 g, 5,81 mmol), cianuro de cinc (375 mg, 3,19 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (336 mg, 0,29 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h en una atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo, éter diisopropílico y agua, se secó sobre pentaóxido de difósforo a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (965 mg, 68%).

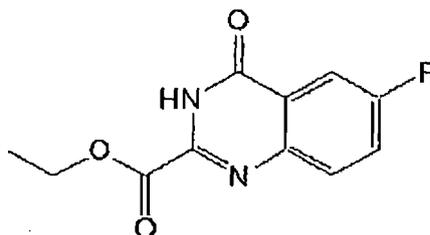
40

45  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,39 (2H, c, J = 6,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,8 Hz).

45

Ejemplo de Referencia 52

6-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



5

## Etapa 1

10 A una solución de 2-amino-5-fluorobenzamida (2,00 g, 13,0 mmol) y trietilamina (1,45 g, 14,3 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota cloroglicoxilato de etilo (1,95 g, 14,3 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol para dar ((2-(aminocarbonyl)-4-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (2,88 g, 87%).

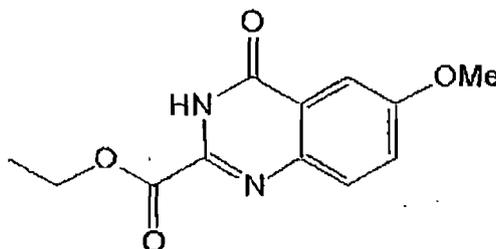
15

## Etapa 2

20 A una suspensión de ((2-(aminocarbonyl)-4-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,50 g, 5,90 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución al 20% en etanol, 2,40 g, 7,08 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,05 g, 75%). <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,77-7,97 (3H, m).

25 Ejemplo de Referencia 53

6-(metiloxi)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



30

en la que Me es metilo, que es igual que en las otras fórmulas en la presente memoria descriptiva.

## Etapa 1

35 A una solución de ácido 5-metoxi-2-nitrobenzoico (18,0 g, 91,3 mmol) y DMF (0,1 ml) en THF (150 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (12,7 g, 100 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 3 h. Esta solución se añadió gota a gota a amoníaco acuoso (solución acuosa al 7%, 200 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se concentró a presión reducida para evaporar THF y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua para dar 5-metoxi-2-nitrobenzamida en forma de un polvo de color amarillo (10,0 g, 56%).

40

## Etapa 2

45 A una solución de 5-metoxi-2-nitrobenzamida (9,70 g, 49,4 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (2,00 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 6 h. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 2-amino-5-metoxibenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (8,20 g, 99%).

## Etapa 3

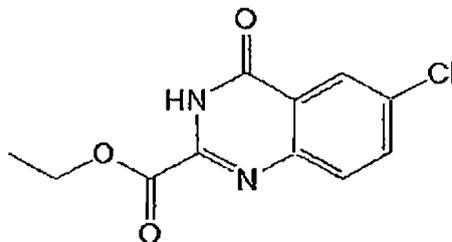
5 A una solución de 2-amino-5-metoxibenzamida (1,50 g, 9,03 mmol) y trietilamina (1,00 g, 9,93 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota clorglioxilato de etilo (1,36 g, 9,93 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (2,42 g, 100%).

## Etapa 4

10 A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-metoxifenil)amino)(oxo)acetato de etilo (1,50 g, 5,63 mmol) en etanol (30 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución al 20% en etanol, 2,30 g, 6,76 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,04 g, 74%). <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 3,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de Referencia 54

20 6-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo

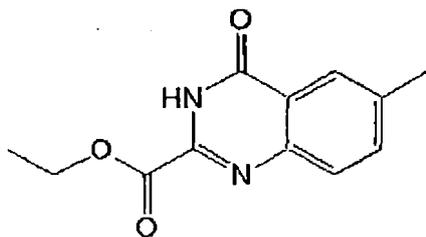


25 Se agitaron 2-amino-5-clorobenzamida (2,387 g) y oxalato de dietilo a 175 °C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar y los cristales en bruto obtenidos se lavaron con etanol caliente para dar el compuesto del título (2,051 g, 58%).

punto de fusión: 249-251 °C

Ejemplo de Referencia 55

30 6-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



35 Etapa 1

40 A una solución de ácido 5-metil-2-nitrobenzoico (17,0 g, 93,8 mmol) y DMF (0,1 ml) en THF (150 ml) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (13,1 g, 103 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Esta solución se añadió gota a gota a amoníaco acuoso (solución acuosa al 8%, 210 ml) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se concentró a presión reducida para evaporar THF y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua para dar 5-metil-2-nitrobenzamida en forma de un polvo de color amarillo (15,3 g, 90%).

## Etapa 2

45 A una solución de 5-metil-2-nitrobenzamida (15,0 g, 83,3 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (2,50 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar 2-amino-5-metilbenzamida en forma de un polvo de color blanco (12,4 g, 99%).

## Etapa 3

5 A una solución de 2-amino-5-metilbenzamida (5,80 g, 38,6 mmol) y trietilamina (4,69 g, 46,3 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota clorogloxiolato de etilo (5,80 g, 42,5 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con etanol para dar ((2-(aminocarbonil)-4-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (9,83 g, 100%).

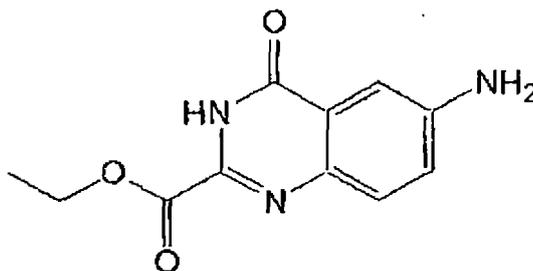
## 10 Etapa 4

15 A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-4-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo (4,90 g, 19,6 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución al 20% en etanol, 7,33 g, 21,5 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,25 N (200 ml) en refrigeración con hielo y el material insoluble precipitado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y etanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja pálido (2,90 g, 64%).

20  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,48 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,69-7,79 (2H, m), 7,98 (1H, s).

## Ejemplo de Referencia 56

6-amino-4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo



25

## Etapa 1

30 Una mezcla de 2-amino-5-nitrobenzonitrilo (25,4 g) y ácido sulfúrico (70 ml) se agitó a 130 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua enfriada con hielo y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, etanol y éter dietílico para dar 2-amino-5-nitrobenzamida (24,6 g).

## Etapa 2

35 A una solución de 2-amino-5-nitrobenzamida (18,1 g) y trietilamina (15 ml) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de clorogloxiolato de etilo (14,4 g) en THF (20 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con éter diisopropílico para dar {[2-(aminocarbonil)-4-nitrofenil]amino}(oxo)acetato de etilo (8,1 g).

40

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,33 (3H, s), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), - 8,83 (1H, d, J = 2,2 Hz).

## 45 Etapa 3

50 A una solución de {[2-(aminocarbonil)-4-nitrofenil]amino}(oxo)acetato de etilo (2,292 g) en un disolvente mixto de THF (100 ml)-etanol (50 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (405 mg) y la mezcla se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con éter diisopropílico para dar {[4-amino-2-(aminocarbonil)fenil]amino}(oxo)acetato de etilo (1,96 g, 96%). Etapa 4

50

55 A una solución de {[4-amino-2-(aminocarbonil)fenil]amino}(oxo)acetato de etilo (1,96 g) en un disolvente mixto de THF (60 ml)-etanol (30 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución al 20% en etanol, 2,82 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se concentró, y los cristales en bruto

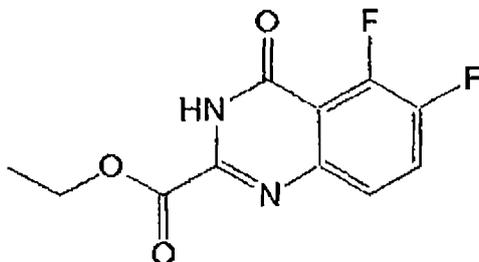
55

obtenidos se lavaron con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (738 mg).

punto de fusión: 233-235 °C

#### 5 Ejemplo de Referencia 57

5,6-difluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



10

#### Etapa 1

15 A una solución de (3,4-difluorofenil)carbamato de terc-butilo sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento (Tetrahedron, 1992, 48, 7373) (5,00 g, 21,8 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota n-butilitio (solución 1,6 M de hexano, 30 ml, 48,0 mmol) a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. Una solución de clorocarbonato de etilo (2,60 g, 24,0 mmol) en THF (15 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (7,14 g). El aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (40 ml) a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió éter dietílico (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol y éter para dar hidrocloreto 5,6-difluoroantranilato de etilo en forma de un polvo de color blanco (2,91 g, 70% en dos etapas).

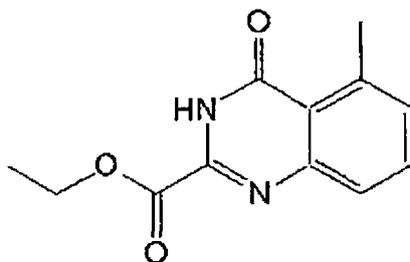
#### 25 Etapa 2

30 Se suspendió hidrocloreto 5,6-difluoroantranilato de etilo (2,50 g, 10,5 mmol) en una solución 1 N de cloruro de hidrógeno-ácido acético (50 ml), se añadió cianoformiato de etilo (1,14 g, 11,6 mmol) a la misma y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en etanol y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,18 g, 82%).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, g, J = 7,2 Hz), 7,70 (1H, ddd, J = 9,0, 7,5, 2,1 Hz), 7,92-8,02 (1H, m), 12,78 (1H, s a).

#### Ejemplo de Referencia 58

5-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



40

#### Etapa 1

45 A una solución de ácido 6-metilantranílico (10,2 g, 67,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió carbonato de bis(triclorometilo) (6,67 g, 22,5 mmol), la mezcla se agitó con calentamiento a 50 °C durante 15 h y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió amoniaco acuoso 6 N (100 ml) a la misma, la mezcla se agitó con calentamiento a 60 °C durante 3 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter

diisopropílico y el material insoluble se recogió por filtración para dar 2-amino-6-metilbenzamida en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,35 g, 13%).

#### Etapa 2

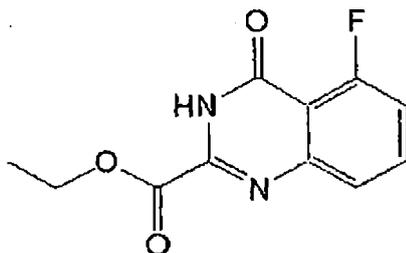
5 A una solución de 2-amino-6-metilbenzamida (1,2B g, 8,52 mmol) y trietilamina (1,03 g, 10,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota clorglioxilato de etilo (1,28 g, 9,38 mmol) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico-etanol  
10 y el material insoluble se recogió por filtración para dar ((2-(aminocarbonil)-3-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (1,85 g, 87%).

#### Etapa 3

15 A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-3-metilfenil)amino)(oxo)acetato de etilo (760 mg, 3,04 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución al 20% en etanol, 1,14 g, 3,34 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico-etanol y el  
20 material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (450 mg, 64%).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,79 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 12,35 (1H, s a).

#### Ejemplo de Referencia 59

25 5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxilato de etilo



#### 30 Etapa 1

A una solución de 2-amino-6-fluorobenzamida (3,80 g, 24,7 mmol) y trietilamina (2,99 g, 29,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota clorglioxilato de etilo (3,70 g, 27,1 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó  
35 con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en etanol y el material insoluble se recogió por filtración para dar ((2-(aminocarbonil)-3-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color blanco (4,95 g, 79%).

#### Etapa 2

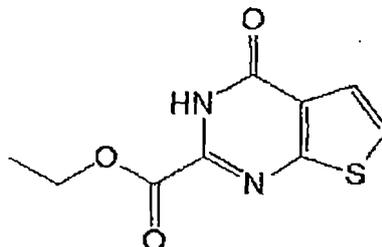
40 A una suspensión de ((2-(aminocarbonil)-3-fluorofenil)amino)(oxo)acetato de etilo (2,45 g, 9,64 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió gota a gota etilato sódico (solución al 20% en etanol, 3,61 g, 10,6 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml) a la mezcla de reacción y el material insoluble se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico para dar el  
45 compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (1,29 g, 57%).

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,34-7,41 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,81-7,89 (1H, m), 12,64 (1H, s a).

50

Ejemplo de Referencia 60

4-oxo-3,4-dihidrotieno [2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



5

## Etapa 1

Una solución de 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano (11,8 g, 155 mmol), cianoacetamida (17,0 g, 202 mmol) y trietilamina (20 ml) en etanol (100 ml) se agitó con calentamiento a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida a aproximadamente la mitad del volumen. Se añadió agua al residuo, el material insoluble precipitado se recogió por filtración y el sólido se lavó con agua para dar 2-amino-3-tiofenocarboxamida en forma de un polvo de color pardo (15,3 g, 69%). <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,22 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,2a (2H, s a).

15

## Etapa 2

A una solución de 2-amino-3-tiofenocarboxamida (5,00- g, 35,2 mmol) y trietilamina (5,39 ml, 38,7 mmol) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota cloroglixilato de etilo (4,81 g, 35,2 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en etanol y el material insoluble se recogió por filtración para dar (3-(aminocarbonil)-2-tiofenoamino)(oxo)acetato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (8,32 g, 97%).

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,03 (1H, s a).

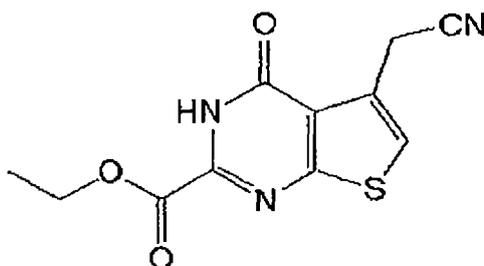
## Etapa 3

A una suspensión de (3-(aminocarbonil)-2-tiofenoamino)(oxo)acetato de etilo (2,00 g, 8,26 mmol) en xileno (50 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (314 mg, 1,65 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió de nuevo ácido p-toluenosulfónico monohidrato (200 mg, 1,05 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (67% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (531 mg, 29%), <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,6 Hz).

Ejemplo de Referencia 61

40

5-(cianometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



## 45 Etapa 1

Una mezcla de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US4054656 (1,00 g, 4,20 mmol), N-bromosuccinimida (784 mg, 4,41 mmol), 2,2'-

azo-bis-isobutironitrilo (68,9 mg, 0,420 mmol) y tetracloruro de carbono (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (x 3) y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo para dar 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (662 mg, 50%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

punto de fusión: 176 °C

#### Etapa 2

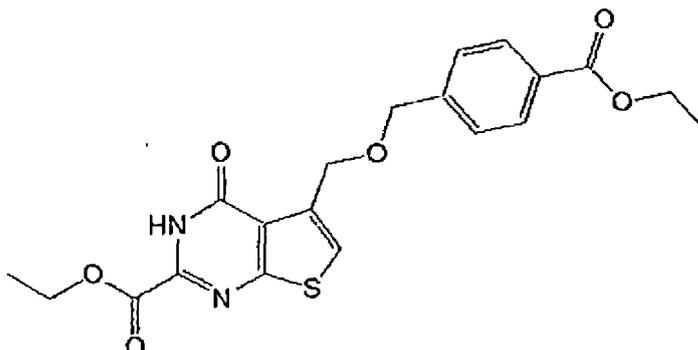
A una mezcla de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo (2000 mg, 6,31 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió cianuro sódico (649 mg, 13,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo pálido (300 mg, 18%).

punto de fusión: 183 °C

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, d, J = 1,1 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,75 (1H, s), 13,00 (1H, s).

#### Ejemplo de Referencia 62

5-(((4-((etiloxi)carbonil)fenil)metil)oxi)metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



#### Etapa 1

A una mezcla de hidruro sódico al 60% (dispersión de aceite, 1,39 g, 36,4 mmol) y THF (43 ml) se añadió gota a gota una solución de 5-(bromometil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 61 (5,49 g, 17,3 mmol) y 4-(hidroximetil)benzoato de etilo (3,27 g, 18,2 mmol) obtenido de acuerdo con los métodos descritos en J. Am. Chem. Soc. (2004), 126(23), 7186-7187 y similares en THF (72 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió gota a gota a una mezcla de ácido clorhídrico 2 N (210 ml), acetato de etilo (70 ml) y hielo seco. Después de la adición gota a gota, la mezcla se añadió a acetato de etilo (700 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo y el sólido precipitado se recogió por filtración. A una solución del sólido obtenido en THF (58 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (1,51 ml, 17,3 mmol) y DMF (una gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se concentró a presión reducida. Se añadieron THF (30 ml), etanol (30 ml) y piridina (3,50 ml, 43,3 mmol) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. Se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 1 N al residuo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con ácido clorhídrico 1 N (x 3), agua (x 4) y éter dietílico (x 3), y se secó para dar un polvo de color amarillo pálido (5,17 g). El sólido obtenido (3,52 g) y una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (10,6 ml, 42,3 mmol) se suspendieron en agua (45 ml), metanol (45 ml) y THF (45 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (10,6 ml) y se extrajo con THF (1000 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en un disolvente mixto de metanol-THF para dar ácido 5-(((4-carboxifenil)metil)oxi)metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,88 g, 46%).

punto de fusión: 248 °C

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,74 (2H, s), 4,89 (2H, d, J = 0,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 7,94

(2H, d, J = 8,1 Hz), 12,61 (1H, s), 12,94 (1H, s).

#### Etapa 2

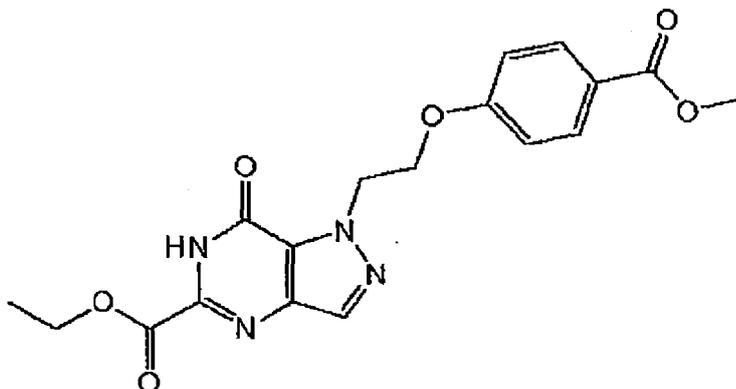
5 A una mezcla de ácido 5-(((4-carboxifenil)metil)oxi)metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico (2,88 g, 7,99 mmol) y THF (30 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (4,60 ml, 52,7 mmol) y DMF (una gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. Se añadieron THF (15 ml) y etanol (15 ml) al residuo. Se añadió piridina (5,69 ml, 70,3 mmol) a la mezcla, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N al residuo y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (x 2), agua (x 4) y éter dietílico (x 1). Los cristales en bruto obtenidos se recrystalizaron en THF-acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,87 g, 56%).

punto de fusión: 181 °C

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,29-1,36 (3H, m), 1,35 (3H, t, J = 6,7 Hz), 4,25-4,44 (4H, m), 4,76 (2H, s), 4,90 (2H, s), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,70 (1H, s), 7,89-8,01 (2H, m), 12,87 (1H, s).

#### Referencia Ejemplo 63

20 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo



#### 25 Etapa 1

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (9,2 ml) a una solución de ácido 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (19,77 g, 125,9 mmol) en metanol (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó y se concentró. Los cristales en bruto obtenidos se lavaron con éter diisopropílico para dar 4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (17,8 g, 82%).

35  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,06 (3H, s), 8,50 (1H, s).

#### Etapa 2

40 Se añadieron 4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (5,37 g, 31,4 mmol), 4-[(2-bromoetil)oxi]benzoato de metilo (8,15 g, 31,5 mmol) y carbonato potásico (4,37 g, 31,6 mmol) a acetona (150 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de dejar enfriar la mezcla, una solución mixta de agua y acetato de etilo/THF, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar una mezcla de metil 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato y 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,42 g).

#### Etapa 3

50 A una solución de una mezcla de 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (7,42 g) en un disolvente mixto de THF (200 ml)-metanol (100 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (1,17 g) y la mezcla se sometió a reducción catalítica en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El 4-amino-1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo precipitado (3,62 g) se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-amino-1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,18 g).

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : .3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s) , 4,33- 4,40 (2H, m), 4,44-4,51 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,95-8,01 (2H, m).

#### Etapa 4

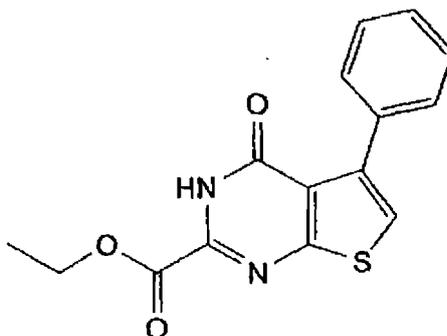
10 Se añadieron 4-amino-1-[2-({4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,18 g, 6,83 mmol) y cianoformiato de etilo (811 mg, 8,18 mmol) a cloruro de hidrógeno-ácido acético (40 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a 90 °C durante 4 h. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadió éter dietílico y los cristales en bruto precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,79 g).

15 punto de fusión: 194-196 °C

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,87 (3H, s), 4,49-4,59 (4H; m), 5,09 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,13 (1H, s), 9,99 (1H, s).

#### Ejemplo de Referencia 64

20 4-oxo-5-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

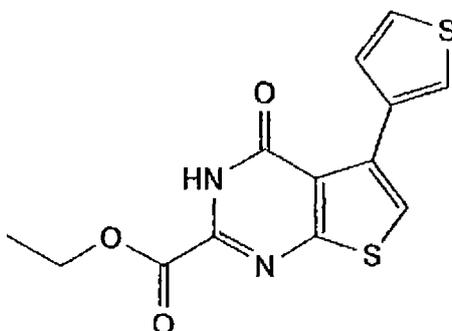


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-feniltiofeno-3-carboxilato de metilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (5,73 g, 80%).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,32-7,45 (3H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,74 (1H, s), 12,80 (1H, a).

#### Ejemplo de Referencia 65

35 4-oxo-5-(3-tienil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



#### Etapa 1

40 Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 69 y usando, en lugar de 2-fluoroacetofenona, 3-acetiltiofeno, se obtuvo 5-amino-3,3'-bitiofeno-4-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (3,30 g, 33%).

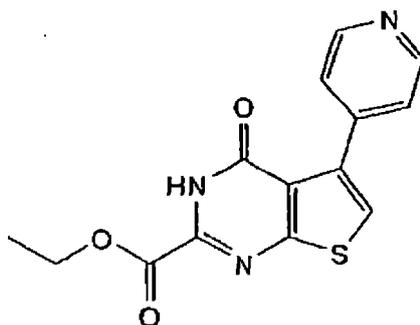
## Etapa 2

5 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 5-amino-3,3'-bitiofeno-4-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 65, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color verde (2,02 g, 56%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,38 (2H, c, J = 6,9 Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 3,0, 4,9 Hz), 7,86 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 12,86 (1H, a).

10 Ejemplo de Referencia 66

4-oxo-5-piridin-4-il-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



15

## Etapa 1

20 Una solución de 4-acetilpiridina (5,00 g, 41,275 mmol), cianoacetato de etilo (4,67 mg, 41,275 mmol), morfolina (3,60 g, 41,275 mmol) y azufre (1,32 g, 41,275 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 120 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo. El material insoluble se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 10/1  $\rightarrow$  4/1) para dar un polvo de color naranja. Los sólidos obtenidos se combinaron y se recrystalizaron en acetato de etilo para dar 2-amino-4-piridin-4-iltiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (4,00 g, 39%).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,98 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,37 (1H, s), 7,22-7,28 (2H, m), 7,46 (2H, a), 8,45-8,52 (2H, m).

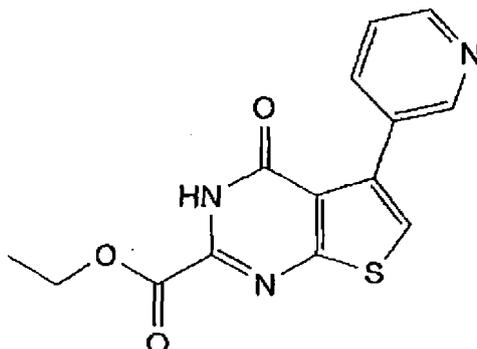
## Etapa 2

30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-piridin-4-iltiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color naranja (3,08 g, 67%).

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,94 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,19 (1H, s), 8,80 (2H, d, J = 5,3 Hz), 13,11 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 67

40 4-oxo-5-piridin-3-il-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



## Etapa 1

Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 3-acetilpiridina, se obtuvo 2-amino-4-piridin-3-iltiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (1,95 g, 19%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,96 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,31 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 4,9, 8,0 Hz), 7,47 (2H, a), 7,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,42-8,49 (2H, m).

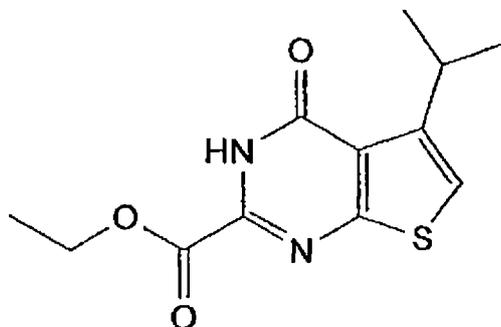
## Etapa 2

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-piridin-3-iltiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 67, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (1,09 g, 47%).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 5,1, 7,7 Hz), 7,99 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,66 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,85 (1H, s), 13,00 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 68

5-isopropil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

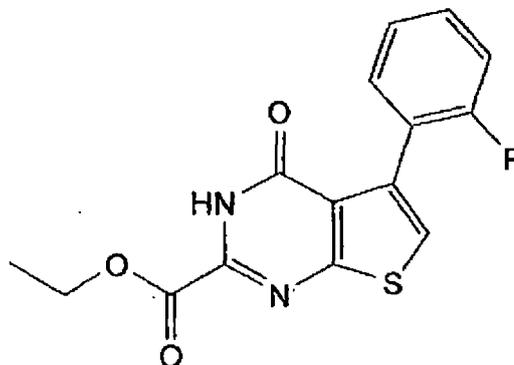


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-isopropiltiofeno-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (301,0 mg, 24%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,23 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,59-3,70 (1H, m), 4,36 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,41 (1H, s), 12,72 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 69

5-(2-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



Etapa 1

Una solución de 2-fluoroacetofenona (5,00 g, 36,195 mmol), cianoacetato de etilo (4,09 mg, 36,195 mmol) y morfolina (3,15 g, 36,195 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 120 °C durante 10 h. Se añadieron azufre (1,16 g, 36,195 mmol) y EtOH (4 0 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó a 70 °C durante 10 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo =

10/1 → 4/1) para dar 2-amino-4-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (2,52 g, 26%).

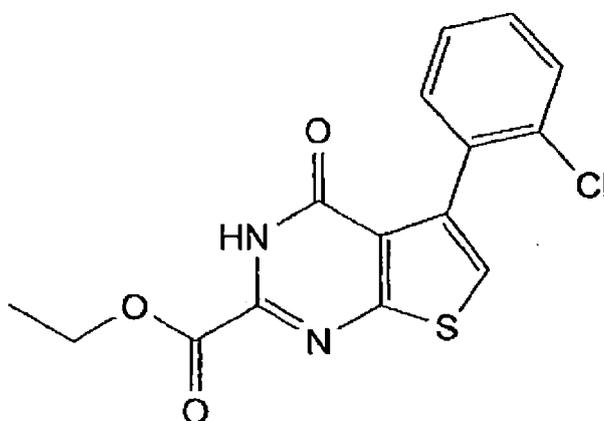
5 Etapa 2

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(2-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 69, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (1,43 g, 60%).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, g, J = 7,0 Hz), 7,19-7,30 (2H, m), 7,38-7,50 (2H, m), 7,79 (1H, s), 12,83 (1H, a),

Ejemplo de Referencia 70

15 5-(2-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



20 Etapa 1

Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 2-cloroacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(2-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color pardo (2,5 g, 27%).

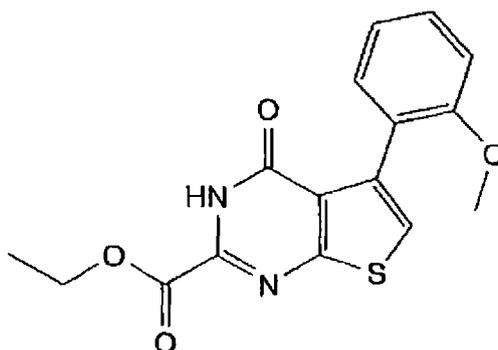
25 Etapa 2

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(2-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 70, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (141,0 mg, 5%).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,33-7,55 (4H, m), 7,70 (1H, s), 12,82 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 71

35 5-(2-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



## Etapa 1

5 Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 2-metoxiacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(2-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (3,28 g, 36%).

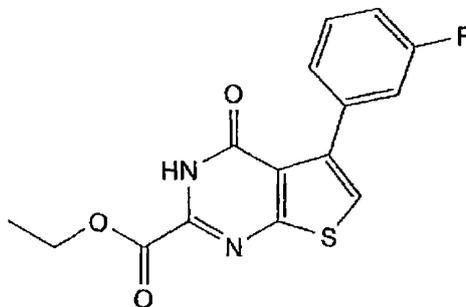
## Etapa 2

10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(2-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 71, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (180,3 mg)

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,97 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37-7,45 (1H, m), 7,89-7,97 (2H, m), 12,87 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 72

5-(3-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



20

## Etapa 1

25 Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 3-fluoroacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(3-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo (1,77 g, 18%).

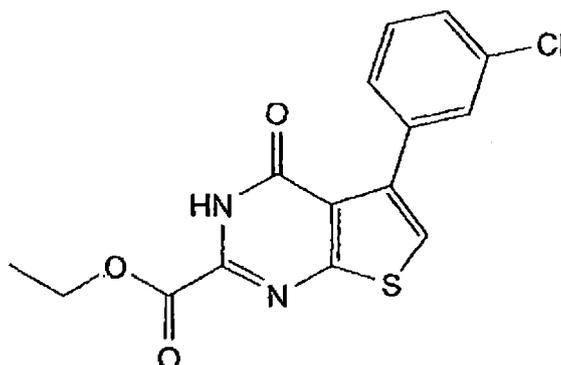
## Etapa 2

30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(3-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 72, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (180,3 mg, 5%).

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,16-7,27 (1H, m), 7,36-7,51 (3H, m), 7,84 (1H, s), 12,91 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 73

40 5-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



## Etapa 1

Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 3-cloroacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(3-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo (4,12 g, 51%).

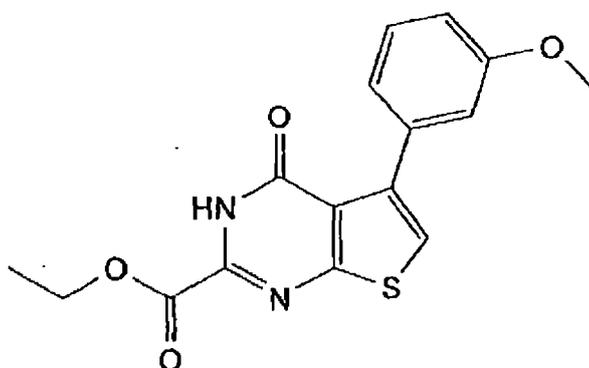
5 Etapa 2

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(3-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 73, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (1,74 g, 36%).

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7, 48-7,54 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,85 (1H, s), 12,8B (1H, s).

15 Ejemplo de Referencia 74

5-(3-metoxifenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



20 Etapa 1

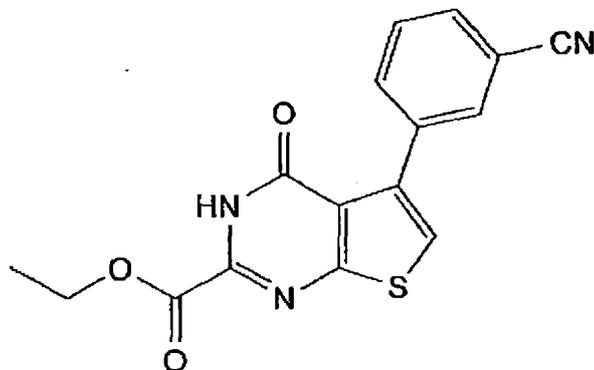
Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 3-metoxiacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo (10,0 g, 77%).

25 Etapa 2

30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(3-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 74, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (4,99 g, 32%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,78 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,1, 7,8 Hz), 7,08-7,16 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, s), 12,82 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 75

5-(3-cianofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



5

## Etapa 1

10 Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 3-cianoacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(3-cianofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (9,37 g, 59%).

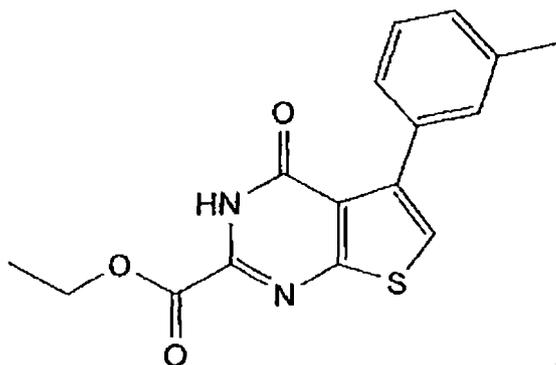
## Etapa 2

15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(3-cianofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 75, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (6,33 g, 57%).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,82-7,94 (3H, m), 8,02 (1H, t, J = 1,5 Hz), 12,94 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 76

25 5-(3-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



## Etapa 1

30 Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 3-metilacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(3-metilfenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color amarillo (18,9 g, 64%).

## Etapa 2

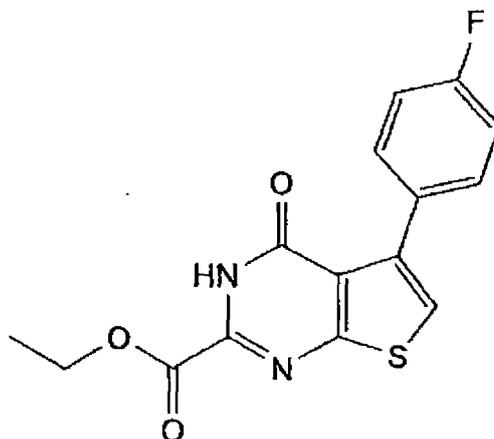
35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(3-metilfenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 76, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (7,90 g, 35%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,35 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,15-7,21 (1H, m), 7,23-, 7,39 (3H, m), 7,72 (1H, s), 12,79 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 77

5

5-(4-fluorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



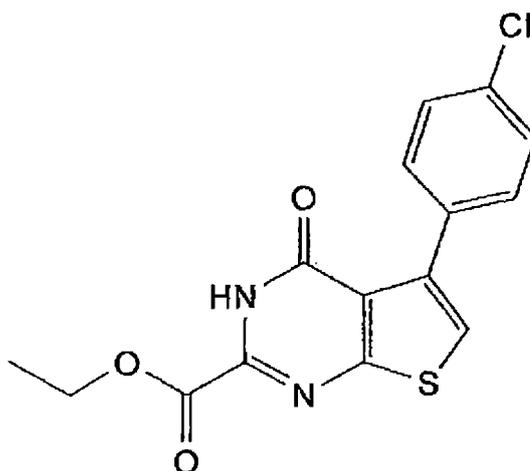
10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(4-fluorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color pardo (1,77 g, 78%).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,18-7,28 (2H, m), 7,52-7,63, 2H, m), 7,72-7,77 (1H, m), 12,81 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 78

20

5-(4-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



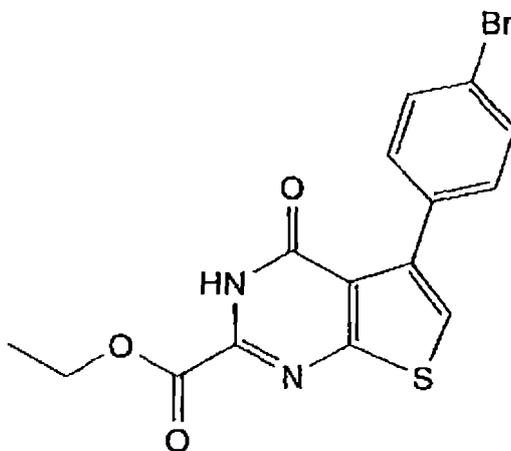
25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(4-clorofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (2,04 g, 86%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 7,78 (1H, s), 12,89 (1H, a).

30

Ejemplo de Referencia 79

5-(4-bromofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(4-bromofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,77 g, 76%).

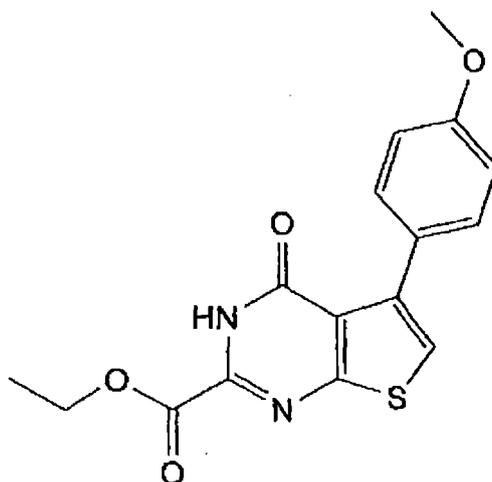
10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,77 (1H, s), 12,89 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 80

15

5-(4-metoxifenil)-4-oxo-3',4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo

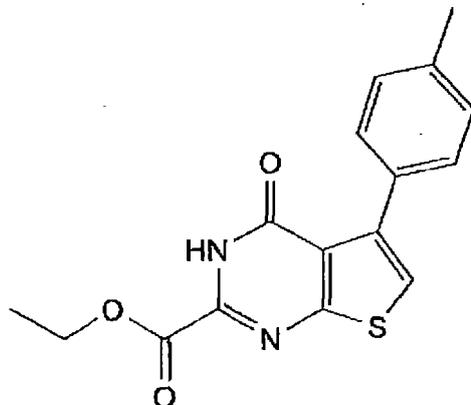


20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(4-metoxifenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,88 g, 79%).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,80 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s), 12,79 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 81

5-(4-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



5

## Etapa 1

10 Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 4-metilacetofenona, se obtuvo 2-amino-4-(4-metilfenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color naranja (3,52 g, 30%).

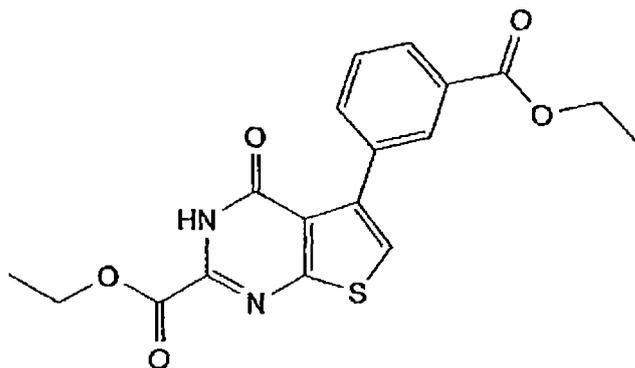
## Etapa 2

15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-(4-metilfenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 81, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (3,40 g, 80%).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,35 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,68 (1H, s), 12,82 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 82

25 5-[3-(etoxicarbonil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



## Etapa 1

30 Una solución de ácido 3-acetilbenzoico (4,00 g, 24,366 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,078 ml; 1,4 62 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo se añadió al residuo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 3-acetilbenzoato de etilo en forma de un polvo de color pardo (4,59 g, 98%).

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,13-8,18 (1H, m), 8,22-8,27 (1H, m), 8,60 (1H, dd, J = 1,6, 1,6 Hz).

## Etapa 2

Mediante un procedimiento similar al de la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 66 y usando, en lugar de 4-acetilpiridina, 3-acetilbenzoato de etilo obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 82, se obtuvo 2-amino-4-[3-(etoxicarbonil)fenil]tiofeno-3-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color naranja (3,51 g, 53%).

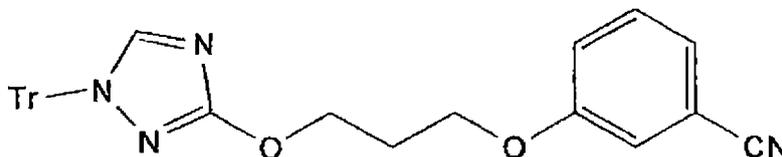
## Etapa 3

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-[3-(etoxicarbonil)fenil]tiofeno-3-carboxilato de etilo obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo de Referencia 82, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color naranja (1,55 g, 38%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,28-1,40 (6H, m), 4,28-4,45 (4H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,80-7,84 (1H, m), 7,87 (1H, s), 7,94-8,00 (1H, m), 8,12 (1H, t, J = 1,5 Hz), 12,87 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 84

3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil]oxi]benzonitrilo

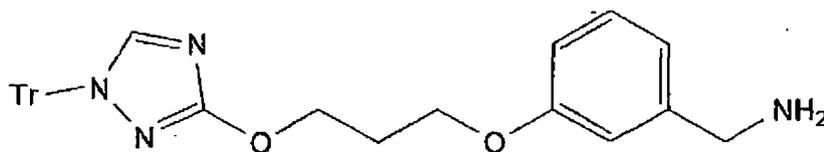


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 31 y usando 3-[(3-hidroxi)propil]oxi]benzonitrilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2001), 11, 2279 y similares, y 3-nitro-1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol obtenido en el Ejemplo de Referencia 33, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (14,0 g, 100%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,08-2,19 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,04-7,12 (6H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,34-7,43 (11H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,82 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 85

1-{3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil]oxi]fenil}metanamina

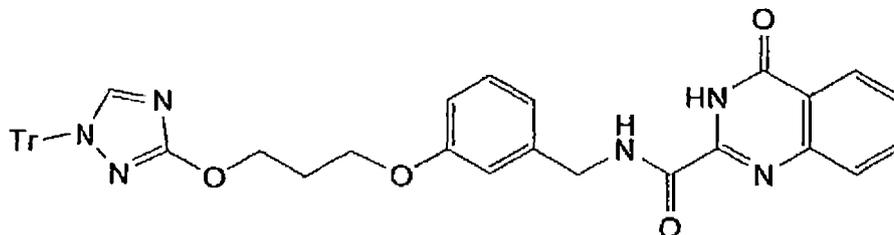


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 20 y usando 3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil]oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 84, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,74 g, 91%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,06-2,17 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,99-4,09 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,70-6,76 (1H, m), 6,84-6,89 (1H, m), 6,90-6,93 (1H, m), 7,05-7,11 (6H, m), 7,12-7,32 (1H, m), 7,34-7,41 (9H, m), 7,82 (1H, s), 2H oculto.

Ejemplo de Referencia 86

4-oxo-N-(13-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil)metil)-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



5

Una suspensión de 1-{3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 (0,300 g, 0,611 mmol), 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43 (23), 4485-7 y similares, (0,133 g, 0,611 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,213 ml, 1,22 mmol) en EtOH (4,5 ml) se agitó en irradiación por microondas a 100 °C durante 1,5 h (Discover (marca registrada; CEM Corp), 50 W, tiempo de operación: 5 min, tiempo de retención: 1,5 h). Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOH para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,315 g, 78%).

15

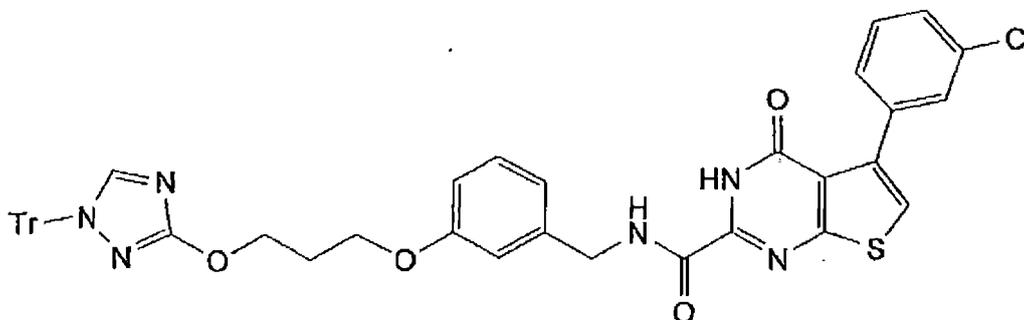
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,05-2,17 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,44 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,78-6,85 (1H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,02-7,11 (6H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,30-7,42 (9H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,74-7,82 (2H, m), 7,87 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,51 (1H, t, J = 6,2 Hz), 11,86 (1H, a).

20

Ejemplo de Referencia 87

5-(3-clorofenil)-4-oxo-N-({3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil)metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida

25



Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 86 y usando 1-{3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil}metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 y 5-(3-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 73, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,320 g, 69%).

30

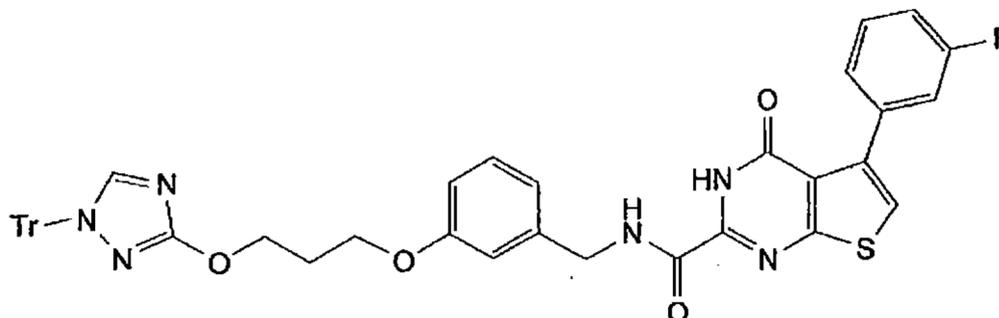
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,06-2,17 (2H, m), 4,03-4,10 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,79-6,84 (1H, m), 6,89-6,94 (2H, m), 7,04-7,11 (6H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,34-7,40 (9H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,47-7,54 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,81 (1H, s), 9,67 (1H, t, J = 6,7 Hz), 12,45 (1H, a).

35

Ejemplo de Referencia 88

5-*(3-fluorofenil)*-4-oxo-*N*-({3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil}metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxamida

5



10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 86 y usando 1-*(3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil)metanamina* obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 y 5-*(3-fluorofenil)*-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 12, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,275 g, 62%).

10

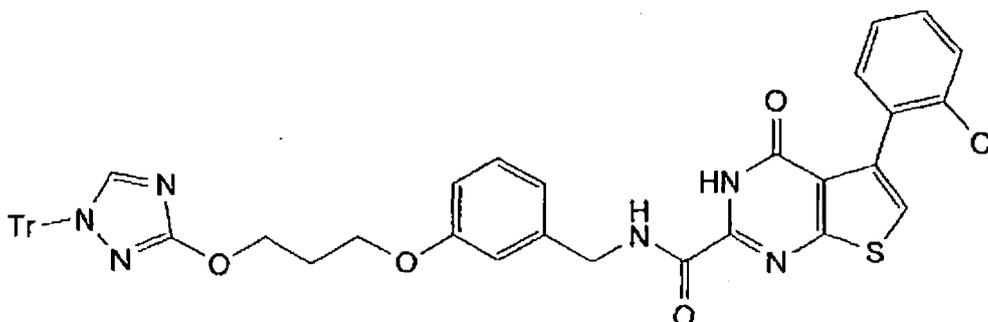
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,07-2,18 (2H, m), 4,02-4,10 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,78-6,84 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,03-7,12 (6H, m), 7,16-7,26 (2H, m), 7,32-7,49 (12H, m), 7,77 (1H, s), 7,81 (1H, s), 9,66 (1H, t, J = 6,7 Hz), 12,44 (1H, a).

15

Ejemplo de Referencia 89

5-*(2-clorofenil)*-4-oxo-*N*-({3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil}metil)-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxamida

20



25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 86 y usando 1-*(3-[(3-[[1-(trifenilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]oxi]propil)oxi]fenil)metanamina* obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 y 5-*(2-clorofenil)*-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 70, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,156 g, 66%).

25

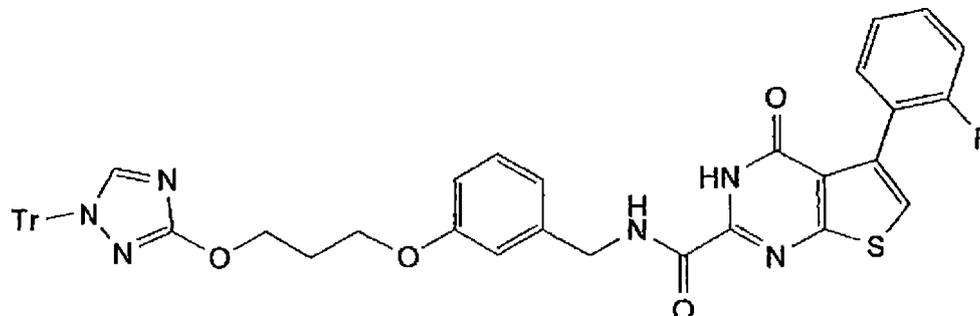
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,05-2,18 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,78-6,83 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,03-7,12 (6H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,32-7,45 (12H, m), 7,47-7,54 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,81 (1H, s), 9,63 (1H, t, J = 6,2 Hz), 12,03 (1H, a).

30

Ejemplo de Referencia 90

5-*(2-fluorofenil)*-4-oxo-*N*-((3-*(*3-*(*1-(*trifenilmetil*)-1*H*-1,2,4-triazol-3-*il*)oxi)propil)oxi)fenil)metil)-3,4-dihidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxamida

5



Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 86 y usando 1-*(*3-*(*3-*(*1-(*trifenilmetil*)-1*H*-1,2,4-triazol-3-*il*)oxi)propil)oxi)fenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 y 5-*(2-fluorofenil)*-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 69, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,245 g, 57%).

10

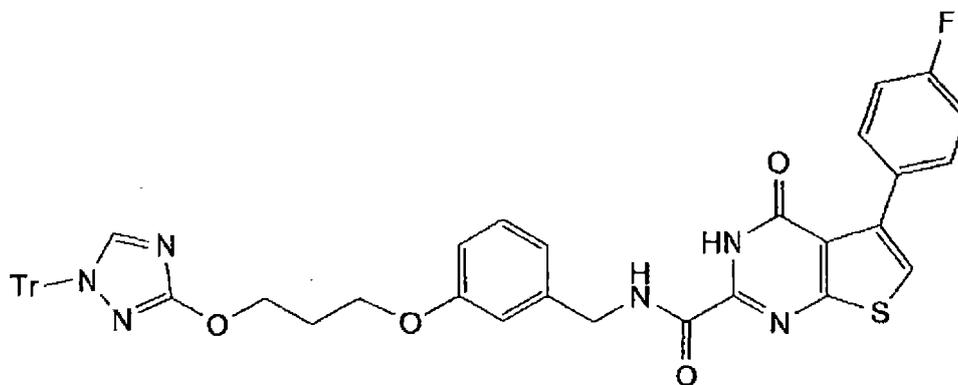
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,07-2,17 (2H, m), 4,03-4,09 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,78-6,84 (1H, m), 6,88-6,95 (2H, m), 7,04-7,12 (6H, m), 7,19-7,28 (3H, m), 7,33-7,48 (11H, m), 7,71 (1H, s), 7,81 (1H, s), 9,65 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,39 (1H, a).

15

Ejemplo de Referencia 91

5-*(4-fluorofenil)*-4-oxo-*N*-((3-*(*3-*(*1-(*trifenilmetil*)-1*H*-1,2,4-triazol-3-*il*)oxi)propil)oxi)fenil)metil)-3,4-dihidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxamida

20



Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 86 y usando 1-*(*3-*(*3-*(*1-(*trifenilmetil*)-1*H*-1,2,4-triazol-3-*il*)oxi)propil)oxi)fenil)metanamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 85 y 5-*(4-fluorofenil)*-4-oxo-3,4-dihidro-tieno[2,3-*d*]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 77, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,274 g, 62%).

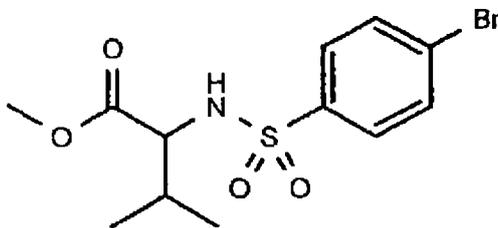
25

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,07-2,18 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,9, 1,8 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,04-7,11 (6H, m), 7,18-7,27 (3H, m), 7,33-7,42 (9H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,81 (1H, s), 9,65 (1H, t, J = 6,5 Hz), 12,39 (1H, a).

30

Ejemplo de Referencia 92

N-[(4-bromofenil)sulfonil]valinato de metilo



5

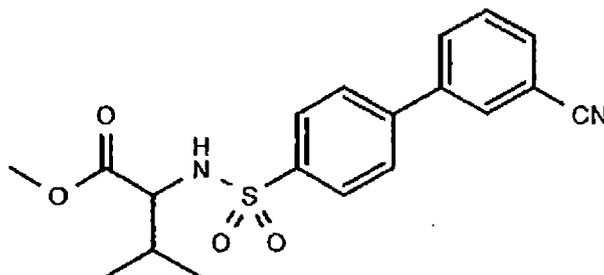
10

15

A una suspensión de hidrocloreto valinato de metilo (10,0 g, 59,7 mmol) y carbonato sódico (15,8 g, 149 mmol) en acetona (200 ml)-agua (100 ml) se le añadió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (12,7 g, 49,7 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h después de la adición. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (14,7 g, 84%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,76-0,85 (6H, m), 1,84-1,98 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,63-7,71 (2H, m), 7,76-7,83 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 93

N-[(3'-cianobifenil-4-il)sulfonil]valinato de metilo



20

25

30

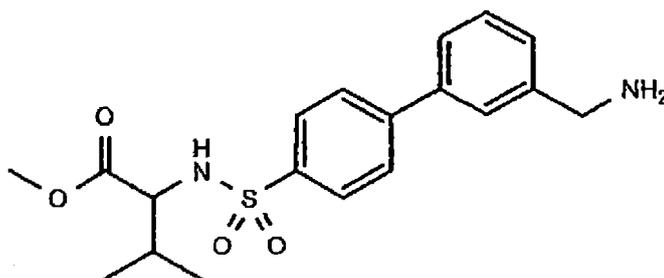
35

Una suspensión de N-[(4-bromofenil)sulfonil]valinato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 92 (5,00 g, 14,3 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (2,52 g, 17,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,330 g, 0,286 mmol) y solución acuosa 2 N de carbonato sódico (8,57 ml, 17,1 mmol) en EtOH (15 ml)-tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 8 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (5,18 g, 97%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,81 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,86-1,98 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,55-3,64 (1H, m), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81-7,86 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,94-8,00 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,27 (1H, s), 8,32-8,40 (1H, m, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 94

N-[(3'-(aminometil)bifenil-4-il)sulfonil]valinato de metilo



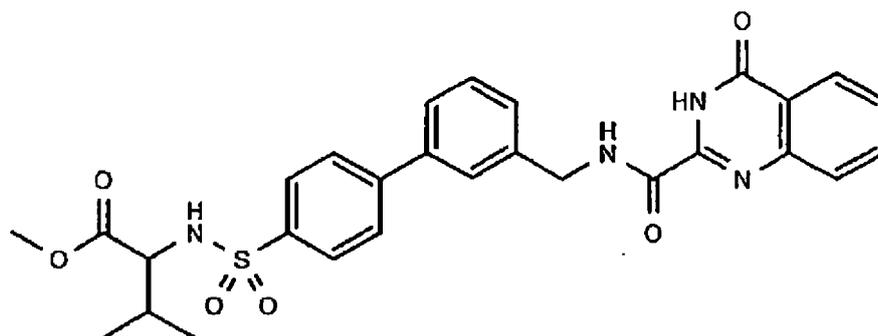
40

Una suspensión de N-[(3'-cianobifenil-4-il)sulfonil]valinato de metilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 93 (5,00 g,

13,4 mmol), níquel Raney (5,00 g) y amoniaco acuoso al 28% (50 ml) en THF (50 ml)-metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Un disolvente mixto de acetato de etilo-hexano se añadió al residuo y el material insoluble precipitado se retiró por filtración. El filtrado se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió éter dietílico al residuo. El sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,84 g, 76%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,80 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,84 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,85-1,98 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,58 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,80 (2H, s), 7,35-7,48 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,76-7,84 (2H, m), 7,84- 7,91 (2H, m), 3H oculto.

#### Ejemplo de Referencia 95

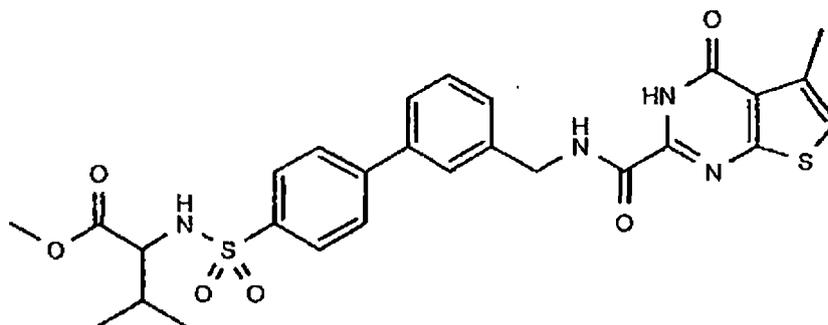
N-([3'-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]bifenil-4-il]sulfonil]valinato de metilo



Una suspensión de N-([3'-(aminometil)bifenil-4-il]sulfonil]valinato de metilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 94 (0,300 g, 0,797 mmol) y 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares (0,145 g, 0,664 mmol) en EtOH (9 ml) se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,375 g, 86%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,76-0,86 (6H, m, J = 6,8, 10,8 Hz), 1,84-1,97 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,58 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,38-7,52 (2H, m), 7,57-7,67 (2H, m, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,71-7,94 (7H, m), 8,13-8,21 (1H, m), 8,32 (1H, s), 9,65 (1H, t, J = 6,2 Hz), 11,95 (1H, s).

#### Ejemplo de Referencia 96

N-([3'-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil)amino)metil]bifenil-4-il]sulfonil]valinato de metilo

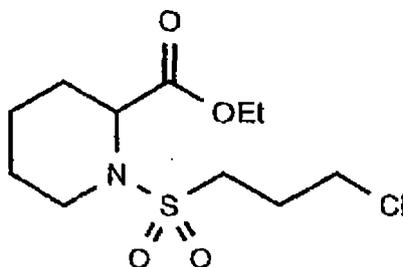


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 95 y usando N-([3'-(aminometil)bifenil-4-il]sulfonil]valinato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 94 (0,300 g, 0,797 mmol) y '5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en el documento US4054656 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,255 g, 56%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,75-0,87 (6H, m, J = 6,6, 10,5 Hz), 1,83-1,98 (1H, m), 2,44-2,55 (3H, m, J = 2,1 Hz), 3,33 (3H, s), 3,52-3,63 (1H, m), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,31 (1H, s), 7,37-7,52 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, s), 7,78-7,89 (4H, m), 8,25-8,37 (1H, m), 9,70 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,21 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 97

1-[(3-cloropropil)sulfonyl]piperidin-2-carboxilato de etilo



5

en la que Et es etilo, que es igual que en las otras fórmulas en la presente memoria descriptiva.

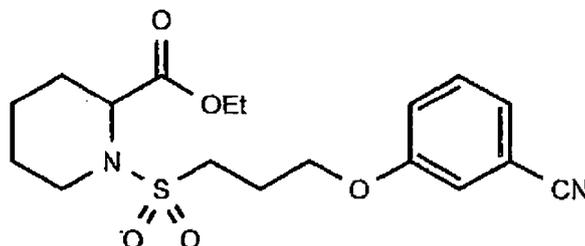
10 A una solución de cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonyl (4,72 g, 26,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron sucesivamente piperidin-2-carboxilato de etilo (4,19 g, 26,7 mmol) y trietilamina (3,72 ml, 26,7 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h después de la adición. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (6,44 g, 81%).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13-1,27 (1H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33-1,50 (1H, m), 1,59-1,72 (3H, m), 2,05- 2,17 (3H, m), 3,06-3,27 (3H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 3,70- 3,77 (2H, m), 4,12-4,22 (2H, m), 4,52-4,59 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 98

20

1-({3-[(3-cianofenil)oxi]propil}sulfonyl)piperidin-2-carboxilato de etilo



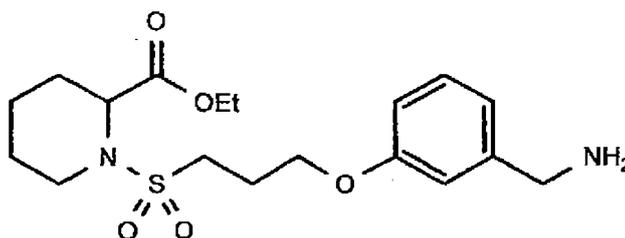
25 Una suspensión de 1-[(3-cloropropil)sulfonyl]piperidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 97 (2,00 g, 6,72 mmol), 3-hidroxibenzonitrilo (0,800 g, 6,72 mmol), carbonato potásico (0,928 g, 6,72 mmol) y yoduro sódico (0,101 g, 0,672 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 100 °C durante 51 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico, una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico acuoso y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en metanol para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (1,34 g, 52%).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13-1,27 (1H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,30-1,47 (1H, m), 1,59-1,73 (3H, m), 2,04- 2,16 (3H, m), 3,08-3,20 (1H, m), 3,21-3,31 (2H, m), 3,56-3,66 (1H, m), 4,10-4,21 (4H, m), 4,53-4,59 (1H, m), 7,27-7,33 (1H, m), 7,38-7,46 (2H, m), 7,50 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 99

40

1-({3-[(3-aminometil)fenil]oxi}propil)sulfonyl]piperidin-2-carboxilato de etilo

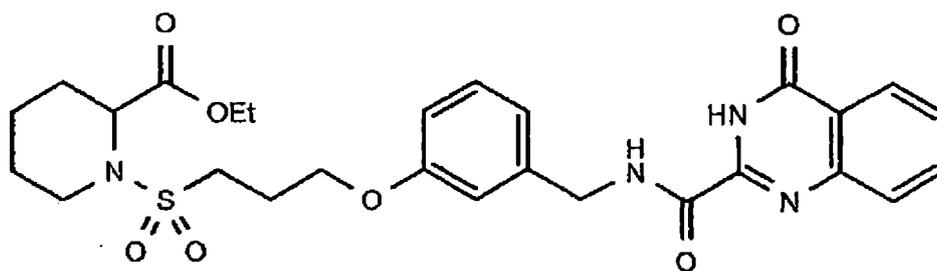


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 94 y usando 1-((3-((3-cianofenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 98, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color verde pálido (1,21 g, 100%).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,13-1,28 (4H, m), 1,31-1,48 (1H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 2,03-2,15 (3H, m), 3,07-3,38 (5H, m), 3,61 (1H, d,  $J = 13,0$  Hz), 3,98-4,09 (2H, m), 4,11-4,22 (2H, m), 4,51-4,63 (1H, m), 6,69-6,79 (1H, m), 6,80-6,96 (2H, m), 7,22 (1H, a), 2H oculto.

10 Ejemplo de Referencia 100

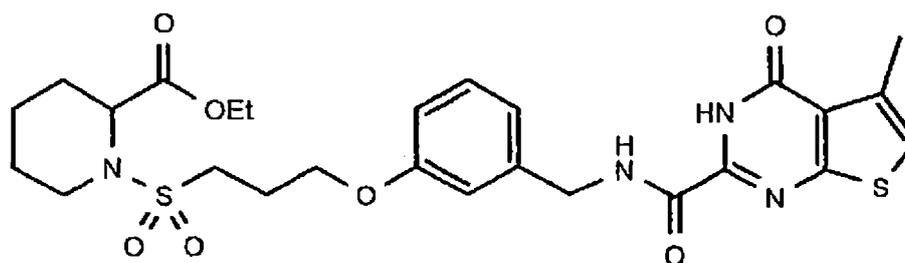
1-((3-((3-((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxilato de etilo



- 15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 87 y usando 1-((3-((3-(aminometil)fenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 99 y 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,464 g, 59%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,08-1,25 (1H, m), 1,19 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,27-1,45 (1H, m), 1,55-1,71 (3H, m), 2,00- 2,15 (3H, m), 3,05-3,18 (1H, m), 3,19-3,29 (2H, m), 3,54- 3,63 (1H, m), 4,05 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 4,09-4,18 (2H, m), 4,45 (2H, d,  $J = 6,4$  Hz), 4,51-4,60 (1H, m), 6,83 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 6,90-6,97 (2H, m), 7,25 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 7,61 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,74-7,82 (1H, m), 7,84-7,93 (1H, m), 8,17 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 9,54 (1H, t,  $J = 6,2$  Hz), 12,25 (1H, a).

25 Ejemplo de Referencia 101

1-((3-((3-((5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil)amino)metil)fenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxilato de etilo



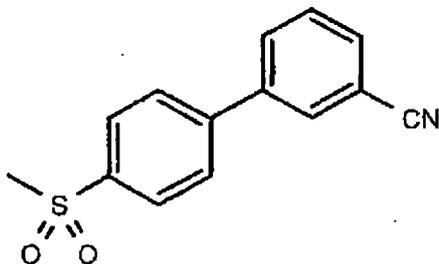
- 30 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 87 y usando 1-((3-((3-(aminometil)fenil)oxi)propil)sulfonyl)piperidin-2-carboxilato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 99 y 5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en el documento US4054656 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (0,270 g, 99%).

- 35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,14-1,25 (4H, m), 1,30-1,43 (1H, m), 1,55-1,73 (3H, m), 2,02-2,15 (3H, m), 2,48-2,52 (3H, m), 3,06-3,29 (3H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,97-4,21 (4H, m), 4,41 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,52-4,60 (1H, m), 6,79-6,86 (1H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,24 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 7,32 (1H, d,  $J = 1,1$  Hz), 9,62 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz), 12,20, (1H, a).

40

Ejemplo de Referencia 102

4'-(metilsulfonil)bifenil-3-carbonitrilo



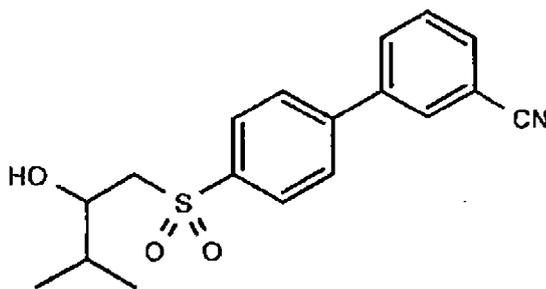
5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 81 y usando 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno y ácido (3-cianofenil)borónico, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (10,4 g, 95%).

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,28 (3H, s), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,89-7,95 (1H, m), 7,99-8,06 (4H, m), 8,09-8,15 (1H, m), 8,29 (1H, t).

Ejemplo de Referencia 103

15 4'-[(2-hidroxi-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-carbonitrilo



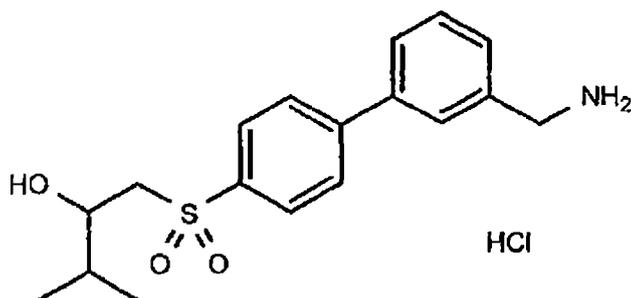
20 A una solución de 4'-(metilsulfonil)bifenil-3-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 102 (2,00 g, 7,77 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,6 M en hexano, 5,34 ml, 8,55 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió isobutiraldehído (1,06 ml, 11,7 mmol) a esta solución a  $-78^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó adicionalmente a  $-78^\circ\text{C}$  durante 3 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%-50%/hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,66 g, 65%).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,78 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,57-1,70 (1H, m), 3,39 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,74-3,82 (1H, m), 4,84 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,90-7,95 (1H, m), 7,98-8,05 (4H, m), 8,10-8,15 (1H, m), 8,29 (1H, t, J = 1,5 Hz).

30

Ejemplo de Referencia 104

35 hidrocloruro de 1-[[3'-(aminometil)bifenil-4-il]sulfonil]-3-metilbutan-2-ol

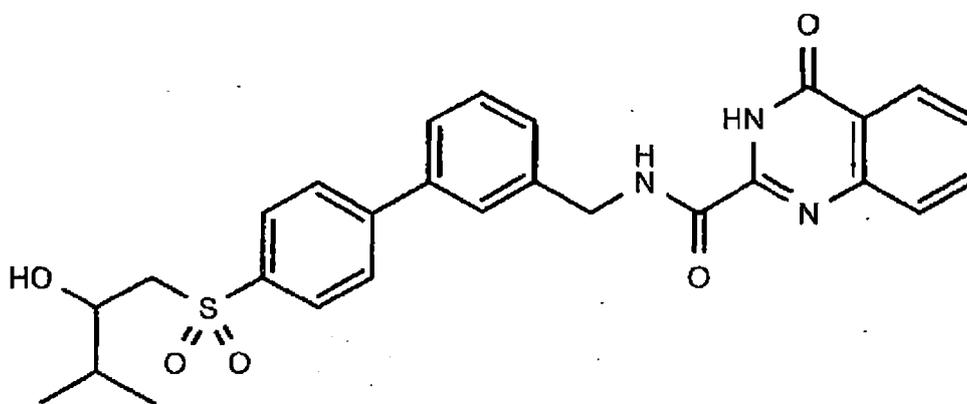


Una suspensión de 4'-[(2-hidroxi-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 103 (1,60 g, 4,86 mmol), níquel Raney (1,60 g) y amoniaco acuoso al 28% (16 ml) en THF (32 ml)-metanol (16 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo-éter dietílico-metanol y se añadió hidrógeno cloruro 4 N-acetato de etilo (1,82 ml) al mismo. El sólido precipitado se recogió por filtración y el sólido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,44 g, 80%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,77 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,58-1,71 (1H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 4,12 (2H, a), 4,84 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,53-7,60 (2H, m), 7,76-7,81 (1H, m), 7,92-8,04 (5H, m), 8,47 (3H, a).

#### Ejemplo de Referencia 105

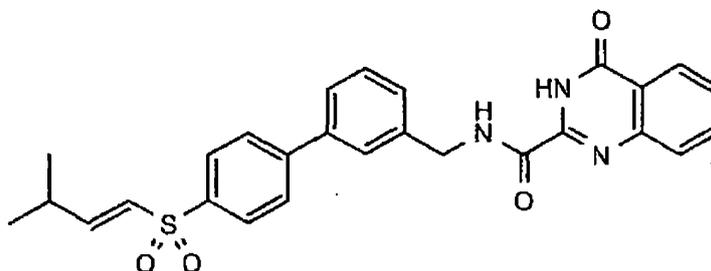
N-((4'-[(2-hidroxi-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



Por un procedimiento similar al del Ejemplo 87 y usando hidrocloreuro de 1-[[3'-(aminometil)bifenil-4-il]sulfonil]-3-metilbutan-2-ol obtenido en el Ejemplo de Referencia 104 y 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolincarboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (0,774 g, 78%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,76 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,81 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,56-1,69 (1H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 3,72-3,81 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,81 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,42-7,53 (2H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 7,74-7,81 (2H, m), 7,8-5-7,92 (3H, m), 7,95-8,01 (2H, m), 8,17 (1H, dd, J = 1,3, 7,9 Hz), 9,65 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,03 (1H, a).

#### Ejemplo de Referencia 106

N-[(4'-[[1(E)-3-metilbut-1-en-1-il]sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



A una suspensión de N-((4'-[(2-hidroxi-3-metilbutil)sulfonil]bifenil-3-il)metil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 105 (0,300 g, 0,593 mmol) y trietilamina (0,579 ml, 4,15 mmol) en THF (6 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,083 ml, 1,07 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,220 g, 76%).

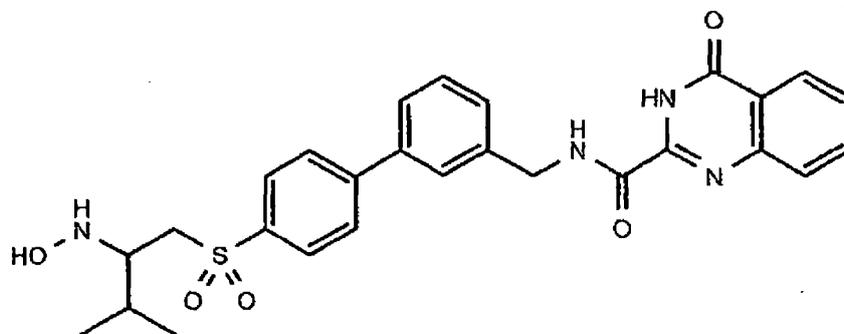
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,02 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,44- 2,59 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,71-6,80 (1H,

m), 6, 86-6,96 (1H, m), 7,37-7,54 (2H, m), 7,55-7,68 (2H, m), 7,70-7,83 (2H, m), 7,82-7,98 (5H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,65 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,29 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 107

5

N-[(4'-[[2-(hidroxiamino)-3-metilbutil]sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida

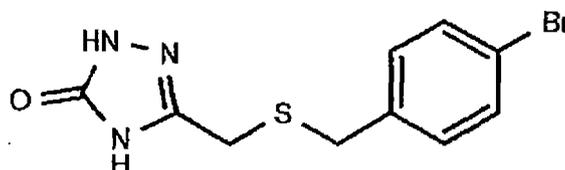


10 A una solución de N-[(4'-[[1(E)-3-metilbut-1-en-1-il]sulfonil]bifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 106 (0,180 g, 0,369 mmol) en THF (4 ml) se le añadió O-(trimetilsilil)hidroxilamina (0,271 ml, 2,22 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en acetato de etilo-éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,125 g, 65%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,76 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,80 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,87-2,03 (1H, m), 2,86-2,96 (1H, m), 3,25-3,43 (2H, m), 4,58 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,52 (1H, a), 7,31 (1H, s), 7,41-7,55 (2H, m), 7,57-7,70 (2H, m), 7,74-7,83 (2H, m), 7,84-8,05 (5H, m), 8,14-8,21 (1H, m), 9,66 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,26 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 108

20

5-(((4-bromofenil)metil]tio)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



25 A una solución de 5-(clorometil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona obtenida de acuerdo con los métodos descritos en Tetrahedron Letter, 2000, 41, 8661 y similares (2,00 g, 15,0 mmol), (4-bromofenil)metanotiol (3,04 g, 15,0 mmol) y carbonato potásico (2,48 g, 0,369 mmol) en THF (4 ml) se le añadió una suspensión de O-(trimetilsilil)hidroxilamina (0,271 ml, 18,0 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,97 g, 88%).

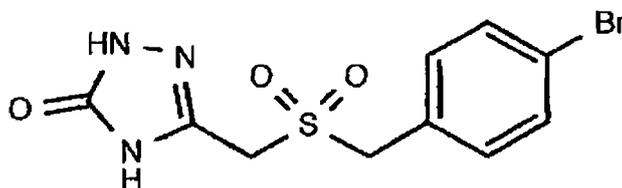
30

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,36 (2H, s), 3,70 (2H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 11,29 (1H, a), 11,39 (1H, a).

35

Ejemplo de Referencia 109

5-(((4-bromofenil)metil)sulfonil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



5

A una solución de 5-(((4-bromofenil)metil)tio)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 108 (0,500 g, 1,67 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,903 g, 3,67 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,508 g, 92%).

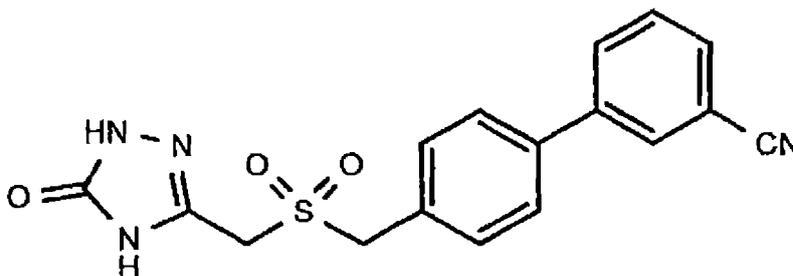
10

15

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,32 (2H, s) , 4,60 (2H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 11,62 (1H, a), 11,68 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 110

4'-(((S-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)sulfonil)metil)bifenil-3-carbonitrilo



20

25

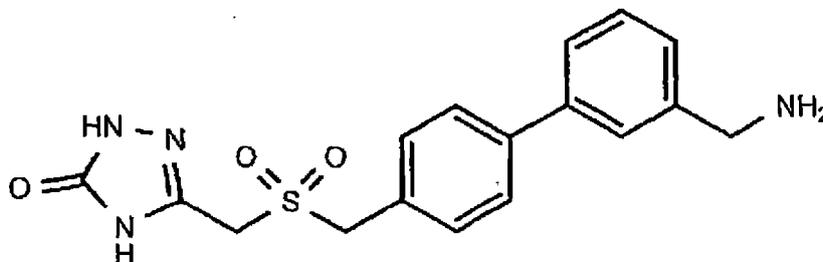
Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 93 y usando 5-(((4-bromofenil)metil)sulfonil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona obtenida en el Ejemplo de Referencia 109, el compuesto del título se obtuvo as en forma de un polvo de color amarillo pálido (0,308 g, 60%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,36 (2H, s) , 4,67 (2H, s), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,79-7,89 (3H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (1H, s), 11,65 (1H, a), 11,70 (1H, a).

30

Ejemplo de Referencia 111

5-(((3'-(aminometil)bifenil-4-il)metil)sulfonil)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona



35

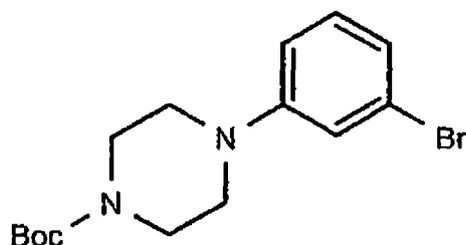
40

Una suspensión de 4'-(((5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)sulfonil)metil)bifenil-3-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 110 (0,250 g, 0,705 mmol), níquel Raney (0,250 g) y amoniaco acuoso al 28% (5 ml) en THF (5 ml)-metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color azul pálido (0,250 g, 99%).

ESI-MS: m/z 359,1 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de Referencia 112

5 4-(3-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



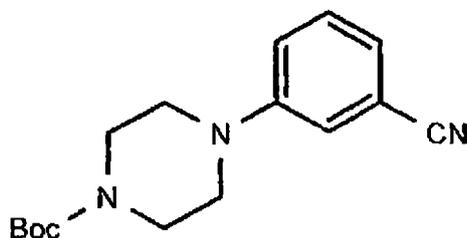
10 en la que Boc es terc-butoxicarbonilo, que es igual que en las otras fórmulas en la presente memoria descriptiva.

A una solución de 1-(3-bromofenil)piperazina (6,97 g, 27,4 mmol) y trietilamina (3,82 ml, 27,4 mmol) en THF (60 ml) se le añadió dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (5,97 g, 27,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (5,39 g, 64%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42 (9H, s), 3,09-3,17 (4H, m), 3,39-3,47 (4H, m), 6,91-6,97 (2H, m), 7,09 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,12-7,19 (1H, m).

20 Ejemplo de Referencia 113

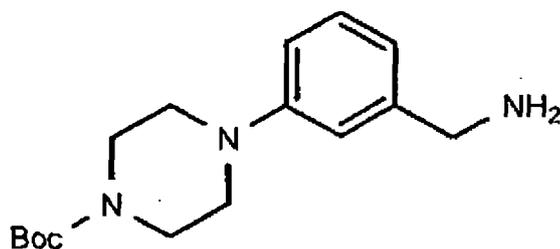
4-(3-cianofenil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



25 Una suspensión de 4-(3-bromofenil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 112 (3,10 g, 9,09 mmol), cianuro de cinc (0,587 g, 5,00 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,525 g, 0,454 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%-40%/hexano) y se cristalizó en hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,10 g, 80%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42 (9H, s), 3,16-3,24 (4H, m), 3,40-3,48 (4H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m).

35 Ejemplo de Referencia 114

4-[3-(aminometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

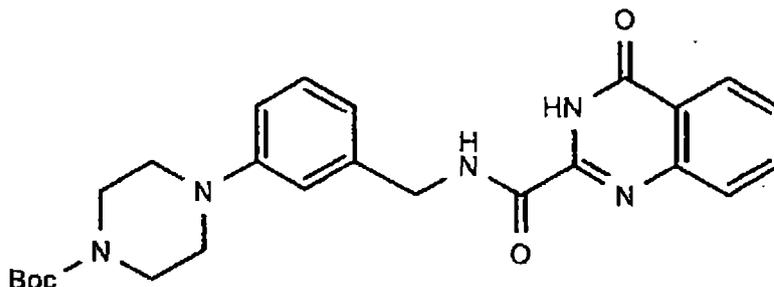


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 94 y usando 4-(3-cianofenil)piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 113, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color azul pálido (2,03 g, 100%).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,42 (9H, s), 3,04-3,13 (4H, m), 3,17-3,51 (6H, m), 3,50-3,82 (2H, m), 6,71-6,80 (2H, m), 6,92 (1H, a), 7,16 (1H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 115

- 10 4-[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

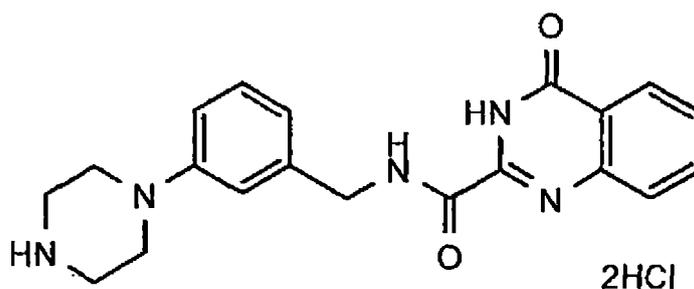


- 15 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 87 y usando 4-[3-(aminometil)fenil]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 114 y 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (2,44 g, 92%).

- 20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,41 (9H, s), 3,03-3,14 (4H, m), 3,39-3,50 (4H, m), 4,43 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,76-6,88 (2H, m), 6,97, (1H, s), 7,18 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56-7,66 (1H, m), 7,74-7,82 (1H, m), 7,84-7,94 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 1,1, 7,9 Hz), 9,48 (1H, t, J = 6,4 Hz), 12,27 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 116

- 25 dihidrocloruro de 4-oxo-N-[(3-piperazin-1-ilfenil)metil]-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



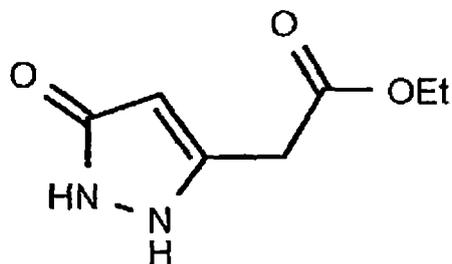
- 30 A una suspensión de 4-[3-(((4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)carbonil)amino)metil]fenil]piperazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 115 (2,40 g, 6,86 mmol) en acetato de etilo (10 ml)-THF (50 ml)-metanol (40 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (10,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y después a 50 °C durante 2 h. Se añadió éter dietílico (aproximadamente 100 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,18 g, 97%).

- 35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,14-3,26 (4H, m), 3,31-3,42 (4H, m), 4,45 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,83-6,93 (2H, m), 7,00 (1H, a), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,75-7,83 (1H, m), 7,90 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,25-9,40 (2H, m), 9,52 (1H, t, J = 6,4 Hz), 2H oculto.

- 40

Ejemplo de Referencia 117

(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acetato de etilo



5

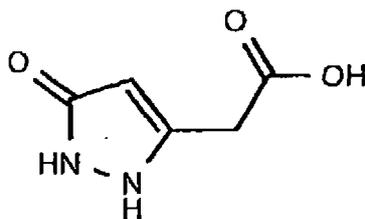
A una solución de 3-oxopentanoato de dietilo (26,0 g, 129 mmol) en EtOH (250 ml) se le añadió hidracina (4,38 g, 129 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en éter dietílico-hexano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (9,79 g, 45%).

10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,53 (2H, s), 4,08 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,34 (1H, s), 9,53 (1H, a), 11,39 (1H, a).

15 Ejemplo de Referencia 118

ácido (5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acético



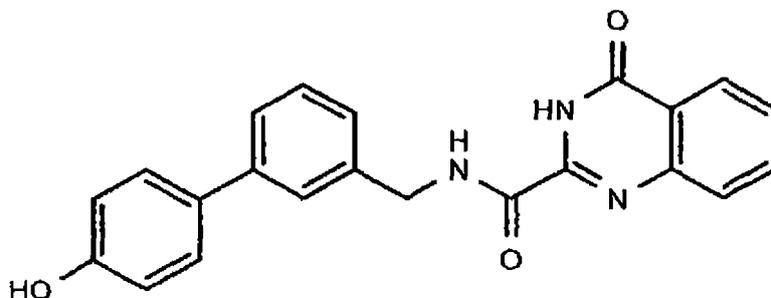
20

A una suspensión de (5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)acetato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 117 (5,00 g, 29,4 mmol) en THF (20 ml)-metanol (20 ml)-agua (20 ml) se le añadió una solución acuosa 8 N de hidróxido sódico (11,0 ml, 88,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó con calentamiento a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (3,43 g, 82%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,45 (2H, s), 5,33 (1H, s), 10,52-12,13 (3H, m).

25

30 Ejemplo de Referencia 119

N-[(4'-hidroxibifenil-3-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida



35

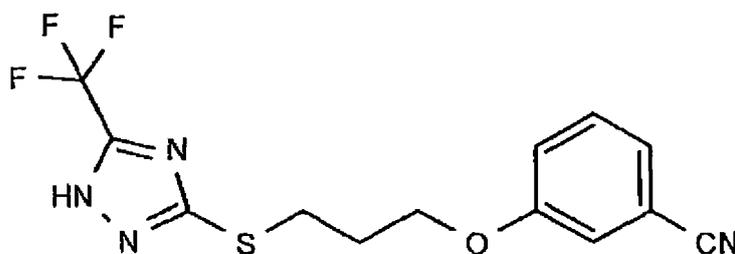
Una suspensión de 4'-hidroxibifenil-3-carbonitrilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, 11, 3457 y similares (1,40 g, 7,17 mmol), 5-bromo-5-[2-(etilo)etil]pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona obtenida de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO02/34726 y similares (2,00 g, 7,17 mmol) y carbonato potásico (3,47 g, 25,1 mmol) en DMF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre

sulfato sódico. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en metanol-éter dietílico para dar 4'-({5-[2-(etiloxi)etil]-2,4,6-trioxohexahidropirimidin-5-il}oxi)bifenil-3-carbonitrilo en forma de un polvo de color blanco (1,95 g). Una suspensión del polvo de color blanco obtenido (1,50 g, 3,81 mmol), níquel Raney (1,50 g) y amoníaco acuoso al 28% (15 ml) en THF (30 ml)-metanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y el material insoluble precipitado se retiró por filtración. El filtrado se basificó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y EtOH para dar 3'-(aminometil)bifenil-4-olato sódico en forma de un polvo de color verde pálido (0,800 g). Una suspensión del polvo de color verde pálido obtenido (0,200 g, 0,904 mmol), 4-oxo-3,4-dihidro-2-quinazolinocarboxilato de etilo obtenido de acuerdo con los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 y similares (0,132 g, 0,603 mmol) y trietilamina (0,336 ml, 2,41 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió hidrógeno cloruro 2 N-EtOH (2 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con EtOH para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,149 g, 67%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,53 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,42-7,50 (3H, m), 7,55-7,64 (2H, m), 7,73-7,80 (1H, m), 7,87 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,51-9,64 (2H, m), 12,01 (1H, a).

#### 20 Ejemplo de Referencia 120

3-(3-{{5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}tio}propoxi)benzonitrilo

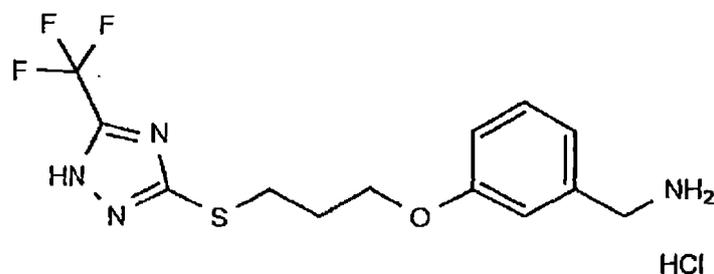


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo, 3-[(3-cloropropil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol, 5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-tiol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,25 g, 64%).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,07-2,19 (2H, m), 3,31-3,43 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,0 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 8,1 Hz), 14,94 (1H, a).

#### 35 Ejemplo de Referencia 121

hidrocloruro de 1-[3-(3-{{5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}tio}propoxi)fenil]metanamina



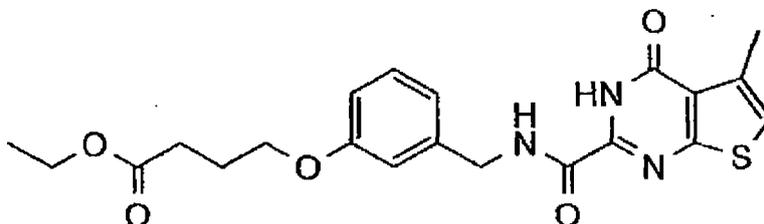
40 Una solución de 3-(3-{{5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il}tio}propoxi)benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 120 (1,10 g, 3,350 mmol) y níquel Raney (1,0 g) en amoníaco 7 N/metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El catalizador se retiró por filtración y se añadió una solución 2 N de cloruro de hidrógeno/metanol al filtrado. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se cristalizó en EtOH/tolueno para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color rojo (1,39 g, cuant.).

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,08-2,19 (2H, m), 3,38 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,89-4,05 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,9

Hz), 6,89-6,97 (1H, m), 7,00-7,09 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,57 (3H, a), 15,31 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 122

5 4-[3-({[(5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)carbonil]amino}metil)fenoxi]butanoato de etilo

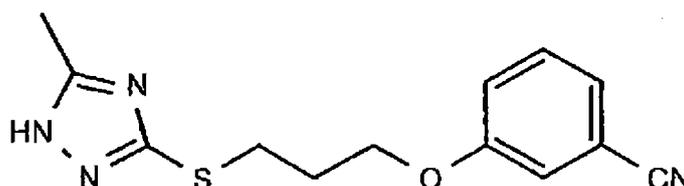


10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo 97 y usando, en lugar de hidrocloreto de 1-[3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)fenil]metanamina, hidrocloreto 4-[[3-(aminometil)fenil]oxi]butanoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo (580,0 mg, 64%).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,89- 2,01 (2H, m) , 2,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,05 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,76-6,83 (1H, m), 6,85-6,94 (2H, m), 7,22, (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,1 Hz), 9,60 (1H, t, J = 6,3 Hz), 12,06 (1H, s), 3H oculto.

Ejemplo de Referencia 123

20 3-{3-[[5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi}benzonitrilo

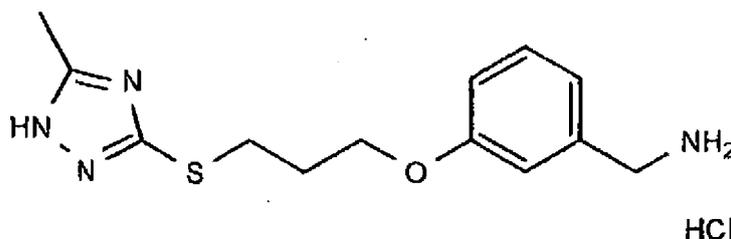


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de 3-[[2-cloroetil]oxi]benzonitrilo, 3-[[3-cloropropil]oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol, 5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-tiol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (643,0 mg, 46%).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,17-2,29 (2H, m), 2,45 (3H, s) , 3,30 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,08-7,17 (2H, m), 7,21-7,29 (1H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,1 Hz), 1H oculto.

Ejemplo de Referencia 124

35 hidrocloreto de 1-(3-{3-[[5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi}fenil)metanamina



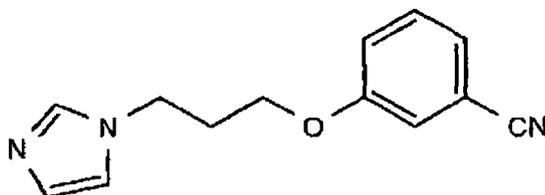
40 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 121 y usando, en lugar de 3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)benzonitrilo, 3-{3-[[5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi}benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 123, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color azul (366,4 mg, 68%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,04-2,15 (2H, m), 2,30 (3H, s) , 3,13-3,21 (2H, m), 3,99 (2H, c, J = 6,0 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,92-6,97 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m, J = 7,5 Hz), 7,08-7,11 (1H, m, J = 1,5 Hz), 7,28-7,36 (1H, m),

8,24 (3H, a), 1H oculto.

Ejemplo de Referencia 125

5 3-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]benzonitrilo

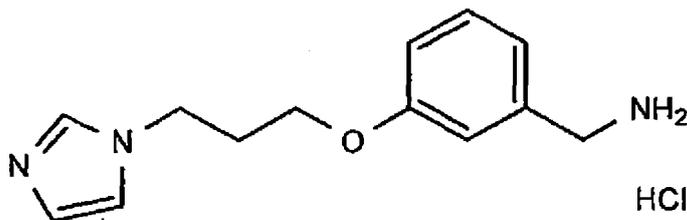


10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo, 3-[(3-cloropropil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol, 1H-imidazol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,65 g, 71%).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,21-2,31 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 126

hidrocloruro de 1-{3-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]fenil}metanamina

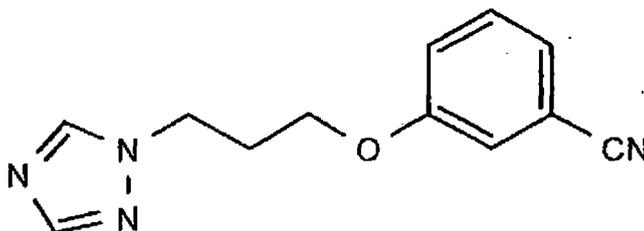


20 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 121 y usando, en lugar de 3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)benzonitrilo, 3-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 125, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,25 g, 66%).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,19-2,30 (2H, m), 3,89-4,05 (4H, m), 4,26 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,11 (1H, a), 7,27-7,36 (2H, m), 7,53 (1H, s), 8,25-8,61 (4H,m).

Ejemplo de Referencia 127

30 3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi]benzonitrilo

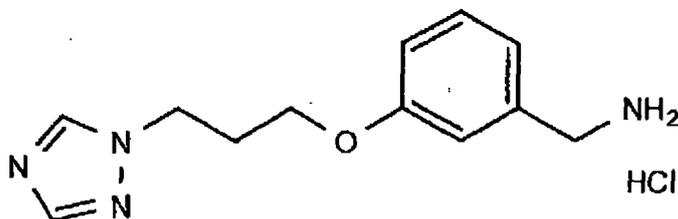


35 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo, 3-[(3-cloropropil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol, 1H-1,2,4-triazol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (750,0 mg, 32%).

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,35-2,45 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,42 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,06 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 128

hidrocloruro de 1-[3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi]fenil]metanamina



5

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 121 y usando, en lugar de 3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)benzonitrilo, 3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propoxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 127, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (545,0 mg, 73%).

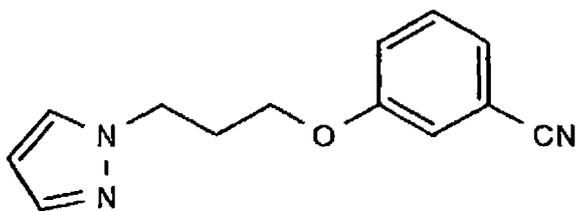
10

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,20-2,31 (2H, m), 3,93-4,03 (4H, m), 4,38 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 1,9, 8,3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, s), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,07 (1H, s), 8,36 (3H, a), 8,66 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 129

15

3-[3-(1H-pirazol-1-il)propoxi]benzonitrilo



Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de en lugar de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo, 3-[(3-cloropropil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-ol, 1H-pirazol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (2,05 g, 88%).

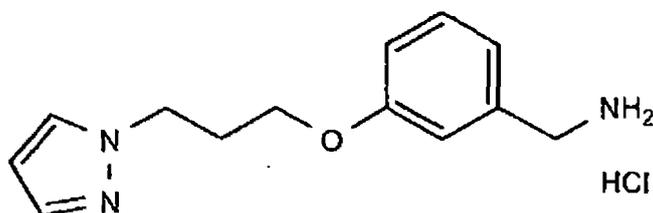
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,31-2,42 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,36 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,24 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,07-7,13 (2H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 1,5 Hz).

25

Ejemplo de Referencia 130

hidrocloruro de 1-[3-[3-(1H-pirazol-1-il)propoxi]fenil]metanamina

30



Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 121 y usando, en lugar de 3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)benzonitrilo, 3-[3-(1H-pirazol-1-il)propoxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 129, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,88 g, 80%).

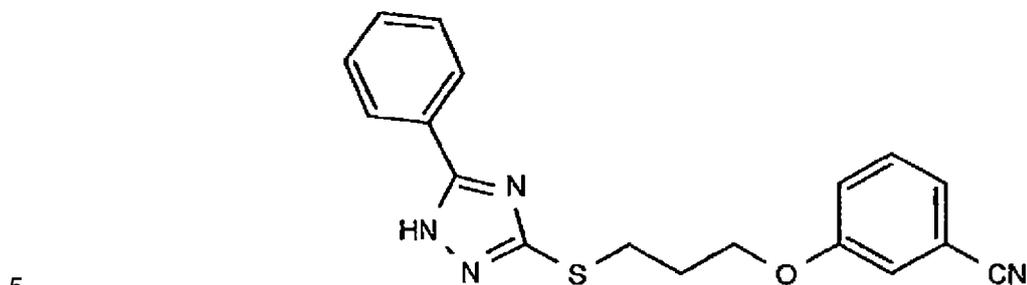
35

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,22 (2H, tt, J = 6,5, 6,5 Hz), 3,90-4,02 (4H, m), 4,28 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,23 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 1,9, 8,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,11 (1H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,39 (3H, a).

40

Ejemplo de Referencia 131

3-{3-[(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propoxi}benzonitrilo

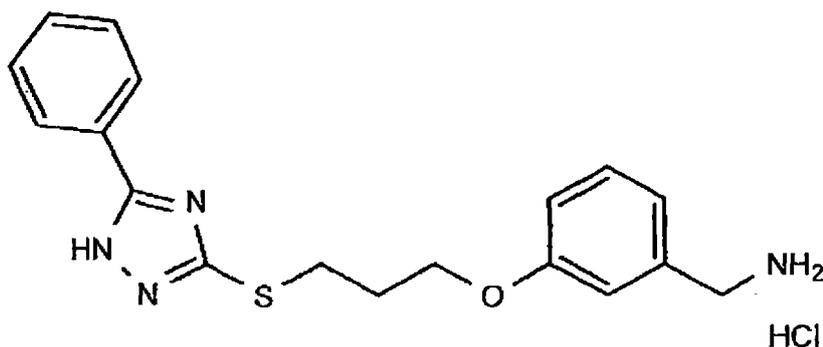


10 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2 y usando, en lugar de 3-[(2-cloroetil)oxi]benzonitrilo, 3-[(3-cloropropil)oxi]benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y usando, en lugar de 1H-1,2,4-triazol-3-tiol, 5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-tiol, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (1,01 g, 59%).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,12-2,22 (2H, m), 3,30 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,36-7,54 (6H, m), 7,88-7,97 (2H, m), 14,32 (1H, a).

Ejemplo de Referencia 132

hidrocloruro de 1-(3-{3-[(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propoxi}fenil)metanamina

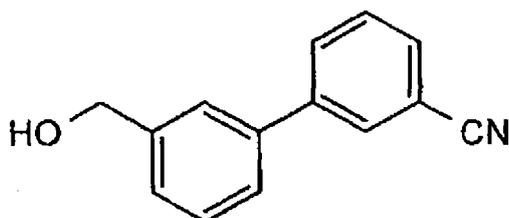


25 Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 121 y usando, en lugar de 3-(3-[[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propoxi)benzonitrilo, 3-{3-[(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)tio]propoxi}benzonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 131, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color verde (859,7 mg, 77%).

30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11-2,23 (2H, m), 3,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,96 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,16 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,44-7,57 (3H, m), 7,99 (2H, dd, J = 1,6, 7,6 Hz), 8,50 (3H, a).

Ejemplo de Referencia 133

3'-(hidroximetil)bifenil-3-carbonitrilo



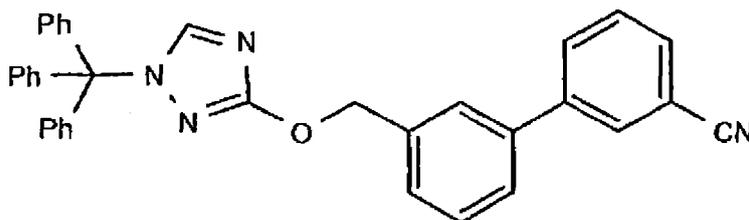
A una solución de 3-bromobenzonitrilo (1,20 g, 6,58 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió una solución de tetraquitrifenilfosfinapaladio (0,38 g, 0,33 mmol), una solución acuosa 2 N de carbonato sódico (21 ml) y ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (1,00 g, 6,58 mmol) en EtOH (19 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h en una

atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/9 → 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,28 g, 93%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,79 (2H, d,  $J = 5,3$  Hz) , 7,39- 7,67 (6H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,87 (1H, s), 1H oculto.

Ejemplo de Referencia 134

3'-{[(1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxi]metil}bifenil-3-carbonitrilo



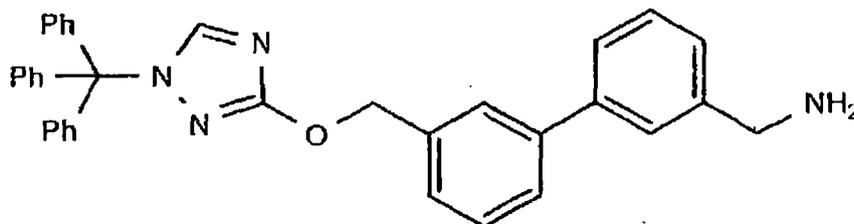
en la que Ph es fenilo, que es igual que en las otras fórmulas en la presente memoria descriptiva.

Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 31 y usando, en lugar de 3-[(2-hidroxietil)oxi]benzonitrilo, 3'-(hidroximetil)bifenil-3-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 133, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,62 g, 69%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 5,30 (2H, s), 7,03-7,11 (6H, m), 7,32-7,40 (9H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 7,63-7,70 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,78 (1H, a), 7,81-7,87 (2H, m), 7,97-8,02 (1H, m), 8,12-8,14 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 135

1-(3'-{[(1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxi]metil}bifenil-3-il)metanamina

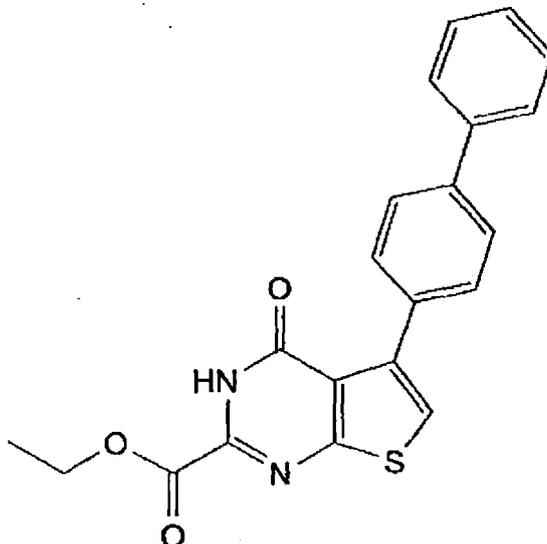


Por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 20 y usando, en lugar de 2-[(2-{[1-(trifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]tio}etil)oxi]piridin-4-carbonitrilo, 3'-{[(1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-il)oxi]metil}bifenil-3-carbonitrilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 134, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,12 mg, 74%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,30 (2H, s), 3,73-3,79 (2H, m), 5,30 (2H, s), 6,95-7,55 (20H, m), 7,62 (2H, s), 7,70 (1H, s) , 7,84 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 136

5-bifenil-4-il-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de etilo



5

Por un método similar al del Ejemplo de Referencia 39 y usando, en lugar de 5'-amino-2,3'-bitiofeno-4'-carboxilato de etilo, 2-amino-4-bifenil-4-iltiofeno-3-carboxilato de etilo, el compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo pálido (1,97 g, 85%).

10

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,50 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,61-7,78 (7H, m), 12,86 (1H, a).

**Ejemplo de Formulación 1**

15

(1) Compuesto del Ejemplo 1	50	mg
(2) Lactosa	34	mg
(3) Almidón de maíz	10,6	mg
(4) Almidón de maíz (concentrado)	5	mg
(5) Estearato de magnesio	0,4	mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20	mg
Total	120	mg

Los apartados (1)-(6), mencionados anteriormente, se mezclan mediante un método convencional y para obtener comprimidos los comprime una compresora.

**Ejemplo de Formulación 2**

20

(1) Compuesto del Ejemplo 2	10,0	mg
(2) Lactosa	60,0	mg
(3) Almidón de maíz	35,0	mg
(4) Gelatina	5	mg
(5) Estearato de magnesio	2,0	mg

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 2 (10,0 mg), lactosa (60,0 mg) y almidón de maíz (35,0 mg) se granula usando una solución de gelatina acuosa al 10% (0,03 ml, 3,0 mg como gelatina) y se hace pasar a través de un tamiz de 1 mm de malla, se seca a 40 °C y de nuevo se hace pasar a través de un tamiz. Los gránulos obtenidos de esta manera se mezclan con estearato de magnesio (2,0 mg) y se comprimen. El núcleo del comprimido obtenido se recubre con azúcar con una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábica. El comprimido recubierto se encera con cera de abeja para proporcionar un comprimido recubierto.

25

**Ejemplo de Formulación 3**

(1) Compuesto del Ejemplo 3	10,0	mg
(2) Lactosa	70,0	mg
(3) Almidón de maíz	50,0	mg
(4) Almidón soluble	7,0	mg
(5) Estearato de magnesio	3,0	mg

5 El compuesto del Ejemplo 3 (10,0 mg) y el estearato de magnesio (3,0 mg) se granulan con una solución acuosa (0,07 ml) de almidón soluble (7,0 mg como almidón soluble), se secan y se mezclan con lactosa (70,0 mg) y almidón de maíz (50,0 mg). La mezcla se comprime para proporcionar comprimidos.

**Ejemplo Experimental 1 - Actividad inhibidora de la MMP-13**

[Método]

10 A 10 µg de precursor de MMP-13 (GenzymeTechne) se añadió 1 ml de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), CaCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 150 mM, Brij-35 0,05%) y se añadió ácido 4-aminofenilmercúrico (Sigma) a la concentración final de 1 mM. El precursor de MMP-13 se activó incubando a 37 °C durante 2 h.

15 En una placa negra de 96 pocillos (Corning), a 6,3 ng/ml de la solución de MMP-13 (49 µl) diluida con tampón de ensayo se añadió el compuesto de ensayo (1 µl) diluido con dimetil sulfóxido (DMSO) y para iniciar la reacción enzimática en el tampón de ensayo se añadió Cy3-PLGLK (Cy5Q) AR-NH<sub>2</sub> 620 nM (50 µl, sintetizado por Amersham Biosciences). Después de incubar a 37 °C durante 40 min, se añadió una solución de EDTA 500 mM (6 µl) para detener la reacción. Para la medición, se usó Farcyte (Amersham Biosciences) para medir a una longitud de onda de excitación de 535 nm y longitud de onda de medición de 595 nm. La actividad inhibidora enzimática se

20 calculó como un índice de inhibición (% de inhibición) mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - (X-C) / (T-C) \times 100$$

25 T: valor del pocillo con adición de DMSO en lugar del compuesto de ensayo

C: valor del pocillo con adición de DMSO en lugar del compuesto de ensayo y adición de solución EDTA antes de la adición de la solución de sustrato

30 X: valor del pocillo con la adición del compuesto de ensayo

[Resultados]

35 A continuación se describen los índices de la actividad inhibidora de la MMP-13 del compuesto (1 µM).

Tabla 1

EjemploNº	índice de inhibición de MMP-13 (%) a 1 µM	Ejemplo Nº	índice de inhibición de MMP-13 (%) a 1 µM
1	91	25	97
2	97	26	95
3	98	27	98
4	99	28	96
5	97	29	96
6	97	30	96
7	97	31	97
8	99	32	98
9	98	33	98
10	98	34	90
11	97	35	89
12	99	36	97
13	97	37	96
14	98	38	85
15	98	39	81
16	98	40	94
17	97	41	96
18	94	42	98
19	93	43	99
20	89	44	98
21	100	45	97

EjemploN°	índice de inhibición de MMP-13 (%) a 1 $\mu$ M	Ejemplo N°	índice de inhibición de MMP-13 (%) a 1 $\mu$ M
22	95	46	100
23	96	47	98
24	93	48	99

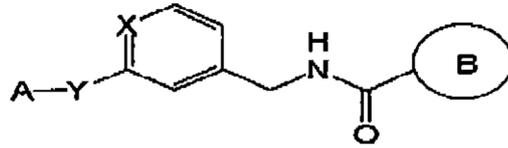
**Aplicabilidad industrial**

5 Puesto que el compuesto (I), o una sal del mismo, de la presente invención, poseen una acción inhibidora superior de la MMP, particularmente una acción inhibidora de la MMP-13, son útiles como fármacos inocuos para la profilaxis o el tratamiento de todas las enfermedades asociadas con la MMP, tales como artropatía (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide y similares), osteoporosis, cáncer, enfermedades periodontales, úlcera corneal, úlcera crónica, reabsorción ósea patológica (enfermedad de Paget y similar), nefritis, angiogénesis, aneurisma, arteriosclerosis, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes  
 10 (enfermedad de Crohn, enfermedad de Sjogren y similares), infiltración o metástasis de cáncer y similares o como profilácticos.

15 La presente solicitud se basa en la solicitud de patente N° 2005-315267 presentada en Japón, cuyo contenido se incorpora, por referencia, en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula

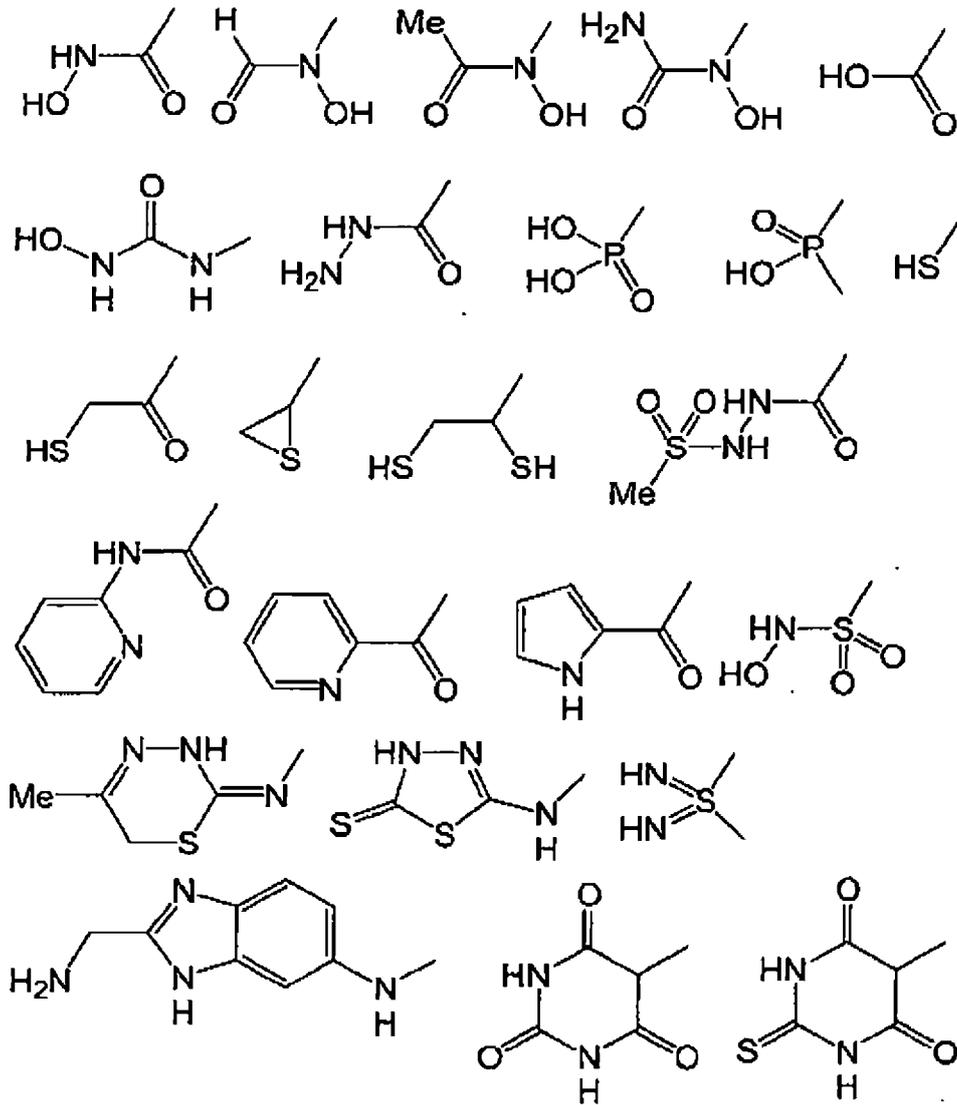


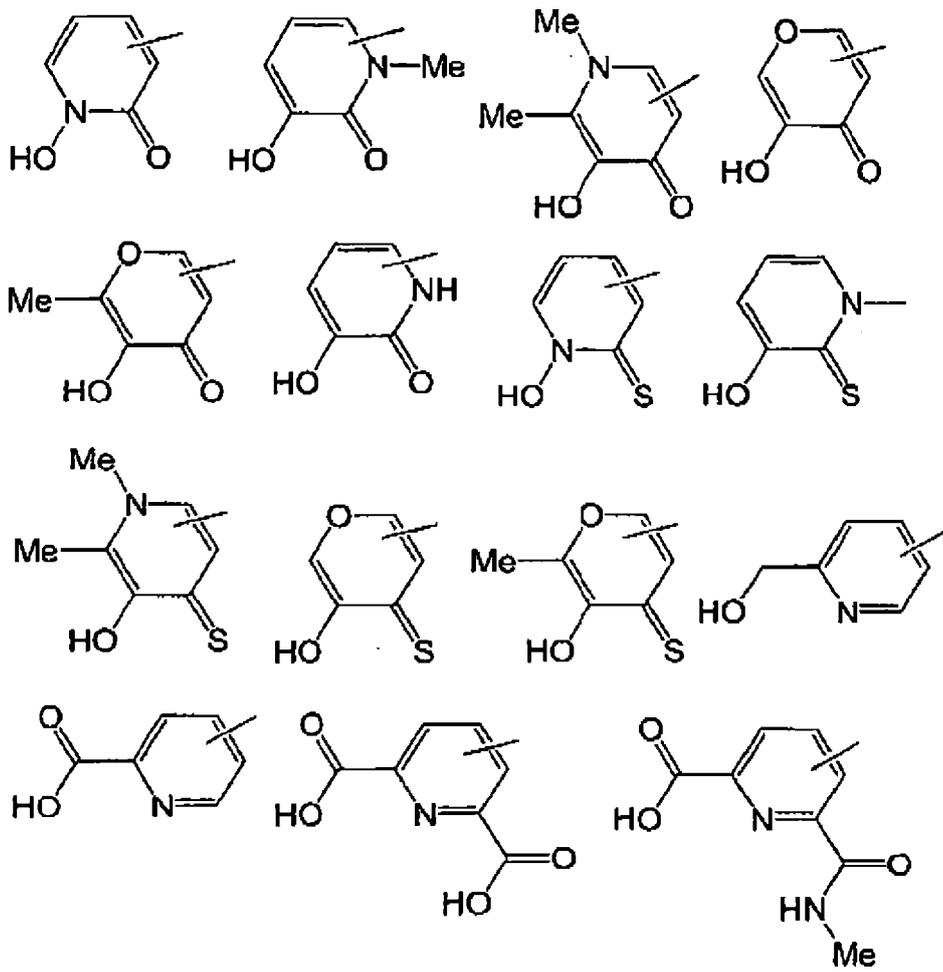
5

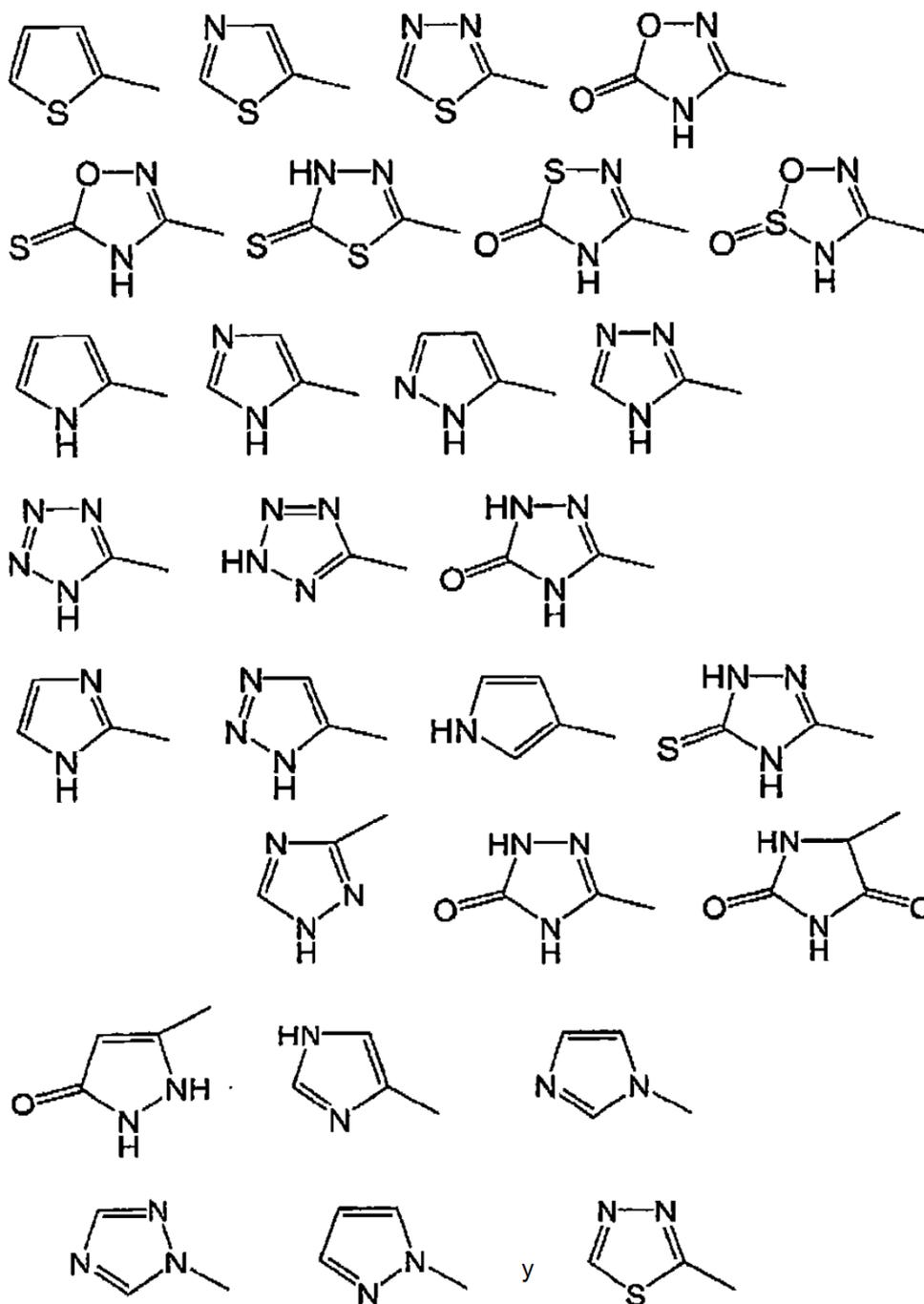
en la que

A es un grupo de enlace a cinc seleccionado entre los siguientes grupos:

10







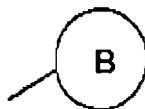
cada uno de los mismos tiene un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre:

- 5 (i) un átomo de halógeno,  
(ii) un grupo ciano,  
(iii) un grupo hidroxilo,  
(iv) un grupo nitro,  
(v) un grupo formilo,  
10 (vi) un grupo amino,  
(vii) un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>,  
(viii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,  
(ix) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,  
(x) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
15 (xi) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
(xii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>,  
(xiii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,

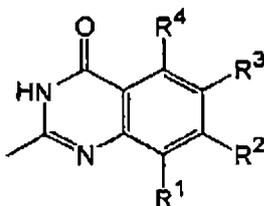
- (xiv) un grupo carboxilo,  
 (xv) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (xvi) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 (xvii) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 5 (xviii) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo,  
 (xix) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 (xx) un grupo carbamoilo,  
 (xxi) un grupo tiocarbamoilo,  
 10 (xxii) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,  
 (xxiii) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo,  
 (xxiv) un grupo tiol,  
 (xxv) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>,  
 (xxvi) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>,  
 15 (xxviii) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-8</sub>,  
 (xxix) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>,  
 (xxx) un grupo aralquilsulfonilo C<sub>7-15</sub>,  
 (xxxi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 20 (xxxii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (xxxiii) un grupo ureido,  
 (xxxiv) un grupo alquilureido C<sub>1-6</sub>,  
 (xxxv) un grupo arilureido C<sub>6-14</sub>,  
 25 (xxxvi) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 (xxxvii) un grupo mono-, di- o tri-alquilo C<sub>1-6</sub> halogenado,

X es CZ, en el que Z es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o N;

- Y es un espaciador que tiene de 2 a 10 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre (i) un átomo de halógeno, (ii) un grupo ciano, (iii) un grupo hidroxilo, (iv) un grupo amino, (v) un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, (vi) un grupo aralquilamino C<sub>7-16</sub>, (vii) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, (viii) un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, (ix) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo C<sub>1-6</sub> y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares, (x) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>, (xi) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, (xii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, (xiii) un grupo tiol, (xiv) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, (xv) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, (xvi) un grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, (xvii) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (xviii) un grupo carbamoilo, (xix) un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>-tiocarbonilo, (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil C<sub>1-6</sub>-tio, (xxi) un grupo nitro, (xxii) un grupo carboxilo, (xxiii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>carbonilo y (xxiv) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; y un grupo representado por la fórmula



- 45 es un grupo representado por la fórmula

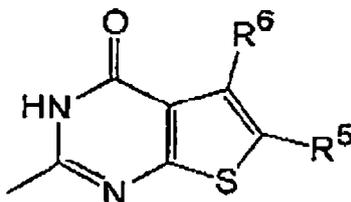


- 50 en la que  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es

- 55 (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,

- (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 5 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 10 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquiloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xv) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquiltio opcionalmente que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 15 (xix) un grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio  
 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 20 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilanino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 25 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,

un grupo representado por la fórmula



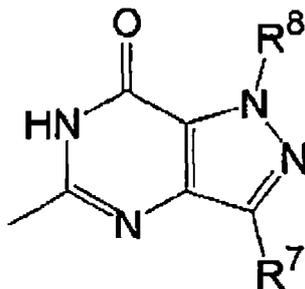
30 en la que

35 cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,  
 40 (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 45 (x) un grupo alquenilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquinilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquiloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 50 (xv) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xix) un grupo heterociclil-tio aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 55 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoil-tio,  
 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

- (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

un grupo representado por la fórmula



en la que

cada uno de R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo ciano,  
 (iv) un grupo hidroxilo,  
 (v) un grupo nitro,  
 (vi) un grupo carboxilo,  
 (vii) un grupo alcoxicarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (viii) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (ix) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (x) un grupo alquenoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xi) un grupo alquinoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, (xiii) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xiv) un grupo aralquiloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xv) un grupo ariloxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xvi) un grupo tiol,  
 (xvii) un grupo alquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xviii) un grupo aralquiltio que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xix) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre,  
 (xx) un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo-tio,  
 (xxi) un grupo alquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxii) un grupo arilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiii) un grupo aralquilsulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxiv) un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,  
 (xxv) un grupo mono- o di-alquilamino-tiocarboniloxi,  
 (xxvi) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o  
 (xxvii) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, cada sustituyente o sustituyentes en (vii) a (xv), (xvii) a (xviii) y (xxi) a (xxiv) para R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> se selecciona entre:
- (1) un átomo de halógeno,  
 (2) un grupo ciano,  
 (3) un grupo hidroxilo,  
 (4) un grupo nitro,  
 (5) un grupo formilo,  
 (6) un grupo amino,  
 (7) un grupo mono- o di-alquilamino C<sub>1-6</sub>,  
 (8) un grupo mono- o di-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-amino,  
 (9) un grupo mono- o di-aril C<sub>6-14</sub>-amino,  
 (10) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino,

- (11) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino,  
 (12) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (13) un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>,  
 (14) un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,  
 5 (15) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,  
 (16) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (17) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (18) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 (19) un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>,  
 10 (20) un grupo C<sub>6-14</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (21) un grupo C<sub>7-16</sub> que tiene opcionalmente (a) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo o (b) un grupo carboxilo,  
 (22) un grupo carboxilo,  
 (23) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (24) un grupo cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>-carbonilo,  
 15 (25) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 (26) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 (27) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo,  
 (28) un grupo cicloalquil C<sub>3-8</sub>-carbonilo,  
 (29) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo,  
 20 (30) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo,  
 (31) un grupo carbamoilo,  
 (32) un grupo tiocarbamoilo,  
 (33) un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,  
 (34) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbamoilo,  
 25 (35) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>-carbamoilo,  
 (36) un grupo mono- o di-aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo,  
 (37) un grupo tiol,  
 (38) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>,  
 (39) un grupo cicloalquiltio C<sub>3-7</sub>,  
 30 (40) un grupo ariltio C<sub>6-14</sub>,  
 (41) un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub>,  
 (42) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>,  
 (43) un grupo cicloalquilsulfonilo C<sub>3-8</sub>,  
 (44) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>,  
 35 (45) un grupo aralquilsulfonilo C<sub>7-15</sub>,  
 (46) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno,  
 40 (48) un grupo ureido,  
 (49) un grupo alquilureido C<sub>1-6</sub>,  
 (50) un grupo cicloalquil C<sub>3-7</sub>-ureido,  
 (51) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-ureido, y  
 (52) un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-ureido,

45 con la condición de que se excluyan

ácido {[3-({[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi}acético,

50 ácido 5-{{3-({[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonilamino)metil]fenil]oxi}pentanoico,

ácido 5-{{3-{{(6-(metiloxi)-4-oxi-dihidroquina2olin-2-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi}pentanoico, y

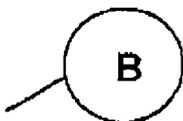
55 ácido 4-{{3-{{(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]carbonil]amino)metil]fenil]oxi}butanoico,

o una sal de los mismos.

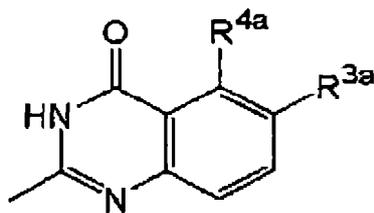
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es un grupo pirrolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes como se han definido en la reivindicación 1 para A, un grupo imidazolilo que tiene  
 60 opcionalmente un sustituyente o sustituyentes como se han definido en la reivindicación 1 para A, un grupo pirazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes como se han definido en la reivindicación 1 para A, un grupo triazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes como se han definido en la reivindicación 1 para A, un grupo tetrazolilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes como se han definido en la  
 65 reivindicación 1 para A o un grupo representado por la fórmula -C(O)NHOH o una sal del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y es un espaciador que tiene de 2 a 7 átomos y que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes como se han definido en le reivindicación 1 para Y, o una sal del mismo.

5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo representado por la fórmula



10 es un grupo representado por la fórmula

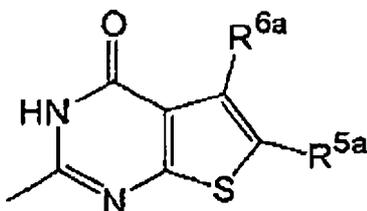


en la que

15 cada uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un átomo de halógeno,
- (iii) un grupo ciano,
- (iv) un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes
- (v) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o
- (vi) un grupo alcoxi que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

25 un grupo representado por la fórmula

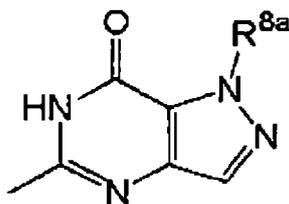


en la que

30 cada uno de R<sup>5d</sup> y R<sup>6a</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,
- (iii) un grupo ciano,
- (iv) un átomo de halógeno,
- (v) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o
- (vi) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 8 miembros que contiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, o

40 un grupo representado por la fórmula



en la que R<sup>8a</sup> es

- 5 (i) un grupo alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes, o  
 (ii) un grupo arilo que tiene opcionalmente un sustituyente o sustituyentes,

o una sal del mismo,

- 10 cada sustituyente o sustituyentes en (iv) a (vi) para R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup>, sustituyente o sustituyentes en (ii) y (v) para R<sup>5a</sup> y R<sup>6a</sup> y sustituyente o sustituyentes en (i) y (ii) para R<sup>8a</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1 para los sustituyentes en (vii)-(xv), (xvii)-(xviii) y (xxi)-(xxiv) para R1 a R8.

15 5. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes, o una sal del mismo:

- 15 4-oxo-5-fenil-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,  
 5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,  
 20 5-{2-clorofenil}-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,  
 5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,  
 25 5-(3-metilfenil)-4-oxo-N-{3-[2-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)etoxi]bencil}-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxamida,  
 5-(3-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-{[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi}fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-  
 carboxamida, y  
 30 5-(2-fluorofenil)-4-oxo-N-[(3-{[3-(1H-1,2,4-triazol-3-iloxi)propil]oxi}fenil)metil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-  
 carboxamida.

6. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

- 35 7. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, que es un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz.

8. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la metaloproteinasa de la matriz es una metaloproteinasa 13 de la matriz (MM-13).

- 40 9. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 6, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.

10. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso, en mamíferos, en la profilaxis o tratamiento de enfermedades asociadas con la metaloproteinasa de la matriz..

- 45 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en la profilaxis o tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.

- 50 12. El uso del compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la producción de un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz.