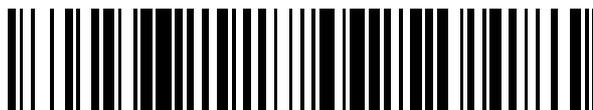


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 814**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04	(2006.01) A61P 17/14	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 5/04	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 5/24	(2006.01)	
A61P 13/08	(2006.01)	
A61P 15/00	(2006.01)	
A61P 15/08	(2006.01)	
A61P 15/18	(2006.01)	
A61P 17/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2004 E 04705950 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1591446**

54 Título: **Compuestos de tienopirimidina y uso de los mismos**

30 Prioridad:

29.01.2003 JP 2003020854

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.07.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**CHO, NOBUO;
IMADA, TAKASHI;
HITAKA, TAKENORI;
MIWA, KAZUHIRO;
KUSAKA, MASAMI y
SUZUKI, NOBUHIRO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 410 814 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

Compuestos de tienopirimidina y uso de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención está relacionada con compuestos de tieno[2,3-d]pirimidina que muestran actividad antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), con su producción y con su uso.

Estado de la técnica

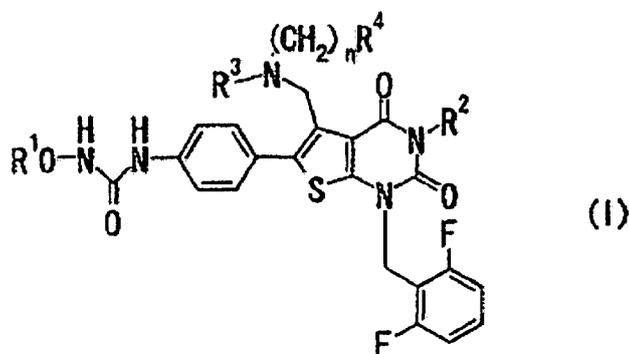
10 La secreción de hormonas de la pituitaria anterior experimenta control por retroalimentación mediante hormonas periféricas secretadas de órganos diana de las hormonas respectivas y por hormonas reguladoras de la secreción del hipotálamo, que es el órgano central superior del lóbulo anterior de la pituitaria (a partir de ahora, estas hormonas se llaman colectivamente "hormonas hipotalámicas" en esta memoria). Actualmente, en cuanto a las hormonas hipotalámicas, se ha confirmado la existencia de nueve tipos de hormonas incluyendo, por ejemplo, la hormona liberadora de tiotropina (TRH), y hormona liberadora de gonadotropina [GnRH, a veces llamada LH-RH (hormona liberadora de hormona luteinizante)]. Se cree que estas hormonas hipotalámicas muestran sus acciones mediante los receptores que se considera que existen en el lóbulo anterior de la pituitaria, y se han hecho esfuerzos para hallar la expresión del gen del receptor específico para estas hormonas, incluyendo casos de seres humanos. Por consiguiente, antagonistas o agonistas que actúen específica o selectivamente sobre estos receptores contralarían la acción de la hormona hipotalámica y la secreción de la hormona la pituitaria anterior. Como resultado, se espera que dichos antagonistas o agonistas eviten o traten enfermedades dependientes de la hormona de la pituitaria anterior.

20 Compuestos conocidos que tienen actividad antagonista de GnRH incluyen péptidos lineales derivados de GnRH (documento USP 5.140.009 y documento USP 5.171.835), un derivado hexapéptido cíclico (documento JP-A-61-191698), un derivado peptídico bicíclico (Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 36, pág. 3265-3273 (1993)), etc. Compuestos no peptídicos que tienen actividad antagonista de GnRH incluyen compuestos descritos en el documento JP-A-8-295693 (documento WO 95/28405), documento JP-A-9-169768 (documento WO 96/245597), documento JP-A-9-169735 (documento WO 97/14682), documento JP-A-9-169767 (documento WO 97/14697), documento JP-A-11-315079 (documento WO 99/33831), documento JP-A-2000-219691 (documento WO 00/00493), documento JP-A-2001-278884 (documento WO 00/56739) y documento JP-A-2002-30087. Sasaki et al., en J. Med. Chem., 2003, 46(1), 113-124, informan de actividad antagonista de GnRH para 5-(N-bencil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorobencil)-6-[4-(3-metoxiureido)fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.

30 Los compuestos peptídicos tienen una gran cantidad de problemas a resolver con respecto a la capacidad de absorción oral, forma de dosificación, volumen de dosis, estabilidad del fármaco, acción sostenida, estabilidad metabólica, etc. Existe una gran demanda de un antagonista oral de GnRH, especialmente uno basado en un compuesto no peptídico, que tenga excelente efecto terapéutico sobre cánceres dependientes de hormonas, por ejemplo, cáncer prostático, endometriosis, pubertad precoz, etc., que no muestre acción hipofisaria-gonodotrópica transitoria (acción aguda) y que tenga excelente capacidad de absorción oral.

Divulgación de la invención

Los presentes inventores han llevado a cabo diversas investigaciones y, como resultado, han sintetizado el siguiente compuesto nuevo representado por la fórmula [en ocasiones denominado brevemente Compuesto (I) en lo sucesivo en la presente memoria]:



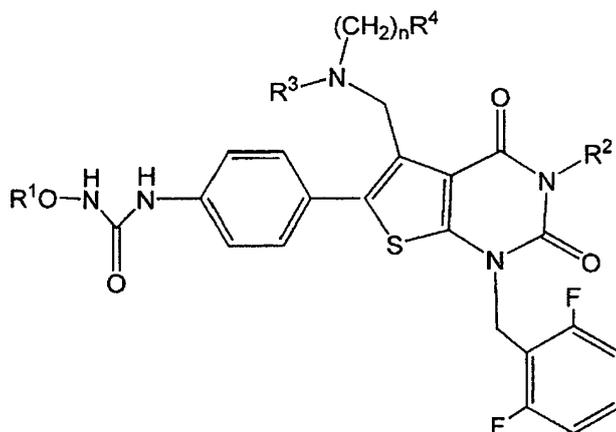
40

en la que

R¹ es un alquilo C₁₋₄; R² es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') un halógeno, (2') un grupo hidroxilo, (3') un alquilo C₁₋₄ y (4') un alcoxi C₁₋₄; R³ es un alquilo C₁₋₄; R⁴ es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un alcoxi C₁₋₄, (3) un arilo C₆₋₁₀, (4) un

- 5 N-alquil C₁₋₄-N-alquilsulfonilamino C₁₋₄, (5) un grupo hidroxilo o (6) un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') oxo, (2') un alquilo C₁₋₄, (3') un hidroxil-alquilo C₁₋₄, (4') un alcoxi C₁₋₄-carbonilo, (5') un mono-alquil C₁₋₄-carbamoilo y (6') un alquilsulfonilo C₁₋₄; n es un número entero de 1 a 4; o una sal del mismo; que se caracteriza por tener un 3-alcoxiureido C₁₋₄ en la posición para del grupo fenilo de la posición seis del esqueleto de tieno[2,3-d]pirimidina. Y los presentes inventores también han descubierto que el Compuesto (I) tiene una actividad antagonista de GnRH inesperada y excelente, especialmente una potente actividad antagonista, basada en la estructura química específica anterior, y una toxicidad extremadamente baja y por lo tanto es satisfactorio como medicina que tiene actividad antagonista de GnRH, y se ha desarrollado la presente invención en base a estos descubrimientos.
- 10 El ámbito de la presente invención se define mediante las reivindicaciones. Por lo tanto, la presente invención se refiere a:

[1] Un compuesto de la fórmula:



en la que

- 15 R¹ es un alquilo C₁₋₄;
- R² es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') un halógeno, (2') un grupo hidroxilo, (3') un alquilo C₁₋₄ y (4') un alcoxi C₁₋₄,
- R³ es un alquilo C₁₋₄;
- 20 R⁴ es
- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un alcoxi C₁₋₄,
- (3) un arilo C₆₋₁₀,
- (4) un N-alquil C₁₋₄-N-alquilsulfonilamino C₁₋₄,
- 25 (5) un grupo hidroxilo, o
- (6) un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') oxo, (2') un alquilo C₁₋₄, (3') un hidroxil-alquilo C₁₋₄, (4') un alcoxi C₁₋₄-carbonilo, (5') un mono-alquil C₁₋₄-carbamoilo y (6') un alquilsulfonilo C₁₋₄;
- n es un número entero de 1 a 4;
- 30 [2] Un compuesto como se ha definido anteriormente en [1], en el que
- R² es un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') un halógeno, (2') un grupo hidroxilo, (3') un alquilo C₁₋₄ y (4') un alcoxi C₁₋₄,

R⁴ es

(1) un alcoxi C₁₋₄,

(2) un arilo C₆₋₁₀,

(3) un N-alquil C₁₋₄-N-alquilsulfonilamino C₁₋₄ o

5 (4) un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') oxo, (2') un hidroxil-alquilo C₁₋₄, (3') un alcoxi C₁₋₄-carbonilo, (4') un mono-alquil C₁₋₄-carbamoilo y (5') un alquilsulfonilo C₁₋₄;

[3] Un compuesto como se ha definido anteriormente en [1], en el que R¹ es metilo;

[4] Un compuesto como se ha definido anteriormente en [1], en el que R³ es metilo;

10 [5] Un compuesto como se ha definido anteriormente en [1], en el que R⁴ es un alcoxi C₁₋₄;

[6] Un compuesto como se ha definido anteriormente en [1], en el que n es 2;

[7] Un compuesto como se ha definido anteriormente en [1], en el que R³ es metilo, R⁴ es un átomo de hidrógeno y n es 1;

15 [8] N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-etoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, o una sal del mismo;

20 [9] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto definido en [1] anterior;

[10] Un agente farmacéutico definido en [9] anterior, que es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina;

[11] Un agente farmacéutico definido en [9] anterior, que es para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales;

25 [12] Un agente farmacéutico definido en [9] anterior, que es para su uso en la prevención o tratamiento de cáncer dependiente de hormonas sexuales, metástasis ósea de cáncer dependiente de hormonas sexuales, hipertrofia prostática, hiperandrogenismo, endometriosis, metrorragia, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario multilocular, síndrome del ovario poliquístico, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, tumor benigno o maligno que es independiente de hormonas y sensible a LH-RH o sofocos; para su uso como regulador de la reproducción; para su uso como agente anticonceptivo; para su uso como inductor de la ovulación; o para su uso en la prevención de recidiva postoperatoria de cáncer dependiente de hormonas sexuales;

30 [13] Uso del compuesto definido en [1] anterior para fabricar una composición farmacéutica para antagonizar la hormona liberadora de gonadotropina;

35 La definición de cada término se describe en los siguientes párrafos.

Los ejemplos del "alquilo C₁₋₄" incluyen un alquilo C₁₋₄ lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, y butilo), un alquilo C₃₋₄ ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo).

Los ejemplos del "alquilo C₁₋₆" incluyen un alquilo C₁₋₆ lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo), un alquilo C₃₋₆ ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, e isopentilo).

40 Los ejemplos del "alcoxi C₁₋₄" incluyen un alcoxi C₁₋₄ lineal (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, y butoxi), un alcoxi C₃₋₄ ramificado (por ejemplo, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y terc-butoxi).

Los ejemplos del "alcoxi C₁₋₄-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

45 Los ejemplos del "di-alquil C₁₋₄-carbamoilo" incluyen dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, diisopropilcarbamoilo, y N-etil-N-metilcarbamoilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno" incluyen pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, imidazol-

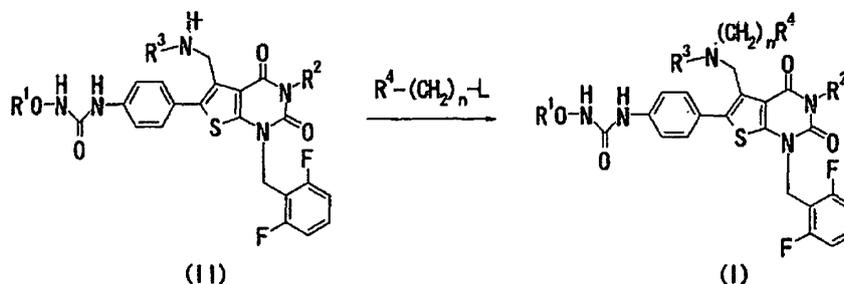
- 1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,5-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, y similares. Entre ellos, son ejemplos preferentes pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,5-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, piridin-2-ilo, y piridin-4-ilo.
- Los ejemplos del "alquil C₁₋₄-carbonilo" incluyen metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, butil-carbonilo, isobutil-carbonilo, sec-butil-carbonilo, y terc-butil-carbonilo.
- 10 El "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.
- Los ejemplos del "mono-alquil C₁₋₄-carbonilamino" incluyen metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino, y terc-butilcarbonilamino.
- Los ejemplos del "cicloalquilo C₃₋₈" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.
- 15 El "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" incluye metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 1-metoxipropilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 1-metoxibutilo, 2-metoxibutilo, 3-metoxibutilo, 4-metoxibutilo, 1-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-metoxi-1-metilpropilo, 2-metoxi-1-metilpropilo, 3-metoxi-1-metilpropilo, 1-(metoximetil)propilo, 1-metoxi-2-metilpropilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 3-metoxi-2-metilpropilo, 2-metoxi-1,1-dimetiletilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, y etoxibutilo.
- 20 Los ejemplos del "mono-alquil C₁₋₄-carbamoilo-alquilo C₁₋₄" incluyen metilaminocarbonilmetilo, etilaminocarbonilmetilo, 2-metilaminocarboniletilo, y 2-etilaminocarboniletilo.
- Los ejemplos del "mono-alquil C₁₋₄-carbamoilo-alcoxi C₁₋₄" incluyen metilaminocarbonilmetoxi, etilaminocarbonilmetoxi, 2-metilaminocarboniletoxi, y 2-etilaminocarboniletoxi.
- Los ejemplos del "arilo C₆₋₁₀" incluyen fenilo, 1-naftilo, y 2-naftilo.
- 25 Los ejemplos del "N-alquil C₁₋₄-N-alquilsulfonilamino C₁₋₄" incluyen N-metil-N-metilsulfonilamino, N-etil-N-metilsulfonilamino, N-etilsulfonil-N-metilamino, y N-etil-N-etilsulfonilamino.
- Los ejemplos del "hidroxi-alquilo C₁₋₄" incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-hidroxí-1-metiletilo, 2-hidroxí-1-metiletilo, 1-hidroxí-1-metilpropilo, 2-hidroxí-1-metilpropilo, 3-hidroxí-1-metilpropilo, 1-(hidroximetil)propilo, 1-hidroxí-2-metilpropilo, 2-hidroxí-2-metilpropilo, 3-hidroxí-2-metilpropilo, y 2-hidroxí-1,1-dimetiletilo.
- 30 Los ejemplos del "mono-alquil C₁₋₄-carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, isobutilcarbamoilo, sec-butilcarbamoilo, y terc-butilcarbamoilo.
- Los ejemplos del "alquilsulfonilo C₁₋₄" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, y terc-butilsulfonilo.
- 35 Como R¹, son preferentes metilo y etilo, y es especialmente preferente metilo.
- Como R², es preferente el grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxí, (3) un alquilo C₁₋₄ y (4) un alcoxi C₁₋₄. Entre ellos, es más preferente piridilo (piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1) un halógeno, (2) un grupo hidroxí, (3) un alquilo C₁₋₄ y (4) un alcoxi C₁₋₄. En especial, es preferente piridin-2-ilo sin sustituir.
- 40 Como R³, son preferentes metilo y etilo. En especial, es preferente metilo.
- Como R⁴, es preferente un alcoxi C₁₋₄. En especial, son preferentes metoxi y etoxi.
- Como n, es preferente 1 o 2. En especial, es preferente 2.
- 45 Los ejemplos preferentes de la combinación de R³, R⁴ y n, incluyen el caso en el que R³ es metilo, R⁴ es un átomo de hidrógeno y n es 1.
- Los ejemplos preferentes del Compuesto (I) incluyen N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-etoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-

dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea.

Las sales del Compuesto (I) son preferentemente sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.), y sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.). Cuando el Compuesto (I) tiene un grupo ácido, se puede formar una sal fisiológicamente aceptable con una base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.; y amoníaco) o una base orgánica (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, y N,N'-dibenciletilendiamina).

Por ejemplo, el Compuesto (I) se puede producir de acuerdo con los siguientes métodos de producción. Los compuestos ilustrados en los siguientes esquemas de reacción incluyen sus sales. Los ejemplos de las sales incluyen las mismas sales que las sales del Compuesto (I), etc. Los Compuestos (I)-(IV) que se ilustran en los siguientes esquemas de reacción se pueden preparar en forma de sales aceptables dependiendo de las condiciones de reacción.

(Método de producción 1)



En la fórmula anterior, L es un grupo saliente, y los demás símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

Los ejemplos de "grupo saliente" representado por L son un átomo de halógeno, alquilsulfoniloxi C₁₋₄ que puede tener un átomo de halógeno, y similares. Los ejemplos de "alquilsulfoniloxi C₁₋₄ que puede tener un átomo de halógeno" son metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, y similares.

El Compuesto (II) se puede producir de cualquier manera conocida por sí misma, por ejemplo, de acuerdo con los métodos que se desvelan en los documentos JP-A-2001-278884, WO 00/56739 o métodos análogos a los mismos.

Por ejemplo, el Compuesto (I) se puede producir por reacción del Compuesto (II) y un compuesto representado por la fórmula: R⁴-(CH₂)_n-L. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base.

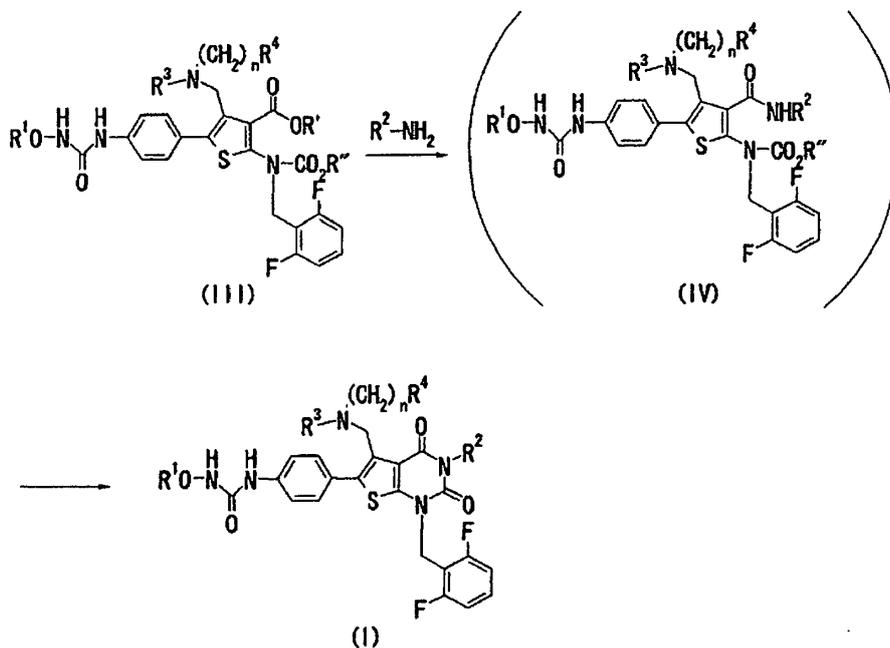
Los ejemplos de "base" son bases inorgánicas tales como carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de talio, y similares; y bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, y similares.

La cantidad del compuesto representado por la fórmula: R⁴-(CH₂)_n-L en la reacción del Compuesto (II) y el compuesto representado por la fórmula: R⁴-(CH₂)_n-L es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles por 1 mol del Compuesto (II). La cantidad de la base es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles por 1 mol del Compuesto (II).

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte para la reacción. Los ejemplos de "disolvente" son un éter (por ejemplo, éter dietílico, dioxano, dimetoxietano, tetrahidrofurano, y similares), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, y similares), una amida (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y similares), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, y similares), y similares.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 °C. La tiempo de reacción es habitualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

(Método de producción 2)



En la fórmula anterior, R' es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₄; R'' es un alquilo C₁₋₄; y los demás símbolos son como se han definido anteriormente.

- 5 Los ejemplos del alquilo C₁₋₄ representado por R' y R'' son un alquilo C₁₋₄ lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, y similares), un alquilo C₃₋₄ ramificado (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares), y similares.

10 El Compuesto (III) se puede producir de cualquier manera conocida por sí misma, por ejemplo, por reacción de p-nitrofenilacetona con un compuesto de éster cianoacético y azufre [por ejemplo, Chem. Ber., 99, 94-100(1966)] seguido del sometimiento del 2-amino-4-metil-5-(4-nitrofenil)tiofeno obtenido a los métodos que se desvelan en los documentos JP-A-9-169768, WO 96/24597 o métodos análogos a los mismos.

1) Cuando R' es un átomo de hidrógeno, el Compuesto (I) se puede producir por reacción del Compuesto (III) con un compuesto representado por la fórmula: R²-NH₂ o una sal del mismo en presencia de un agente de condensación, para obtener el Compuesto (IV), seguido de sometimiento a ciclación.

- 15 Los ejemplos de "agente de condensación" son WSC (hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida), cianofosfato de dietilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio: PyBOP), y similares.

La cantidad de "agente de condensación" es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles por 1 mol del Compuesto (III).

- 20 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte para la reacción.

Los ejemplos del disolvente son un alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, y similares), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, y similares), una amida (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y similares), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, y similares), y similares.

- 25 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 0 a 25 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 36 horas.

El producto que se produce de la forma mencionada anteriormente se puede emplear en la siguiente reacción mientras que todavía está en bruto en la mezcla de reacción, o se puede aislar de la mezcla de reacción de cualquier forma ordinaria.

- 30 El Compuesto (IV) se somete a ciclación en presencia de una base.

Los ejemplos de "base" son bases inorgánicas tales como metóxido sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de talio, y bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, y similares; y similares.

La cantidad de "base" es de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 moles, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 moles por 1 mol del Compuesto (IV).

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte para la reacción.

- 5 Los ejemplos del disolvente son un alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, y similares), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, y similares), una amida (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, y similares), un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, y similares), y similares.

La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a 150 °C, preferentemente a temperatura ambiente (de aproximadamente 15 a 25 °C). El tiempo de reacción es habitualmente de aproximadamente 1 a 36 horas.

- 10 2) Cuando R' es un grupo alquilo, el Compuesto (I) se puede producir por reacción del Compuesto (III) con una R²-NH₂ activada.

La R²-NH₂ activada se puede producir de cualquier modo conocido por sí mismo, por ejemplo, por reacción de un reactivo de organo-aluminio con R²-NH₂ en un disolvente inerte para la reacción.

- 15 Los ejemplos de "reactivo de organo-aluminio" son trimetil aluminio, cloruro de dimetil aluminio, y similares; y una solución que los incluya, y similares.

La cantidad de "reactivo de organo-aluminio" es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 mol por 1 mol de R²-NH₂.

Los ejemplos del disolvente son un hidrocarburo halogenado (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, y similares).

- 20 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 0 a 25 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas.

La ciclación se puede llevar a cabo por reacción del Compuesto (III) con una R²-NH₂ activada para obtener el Compuesto (I).

- 25 La cantidad del "Compuesto (III)" es aproximadamente 1/5 del volumen de la mezcla de R²-NH₂ y el reactivo de organo-aluminio.

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte para la reacción.

Tal disolvente es el mismo que el que se usa en la reacción para obtener una R²-NH₂ activada.

- 30 La temperatura de reacción es habitualmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, preferentemente de aproximadamente 0 a 25 °C. El tiempo de reacción es habitualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas.

El Compuesto (I) también se puede producir mediante una reacción de hidrólisis conocida, una reacción de desprotección, una reacción de acilación, una reacción de alquilación, una reacción de oxidación, una reacción de ciclación, una reacción de expansión de enlace de carbono, una reacción de intercambio de sustituyente, o una combinación de las mismas.

- 35 El Compuesto (I) se puede aislar y purificar por medios de separación conocidos por sí mismos tales como recristalización, destilación y cromatografía, y similares.

Cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma libre, se puede convertir en una sal mediante métodos conocidos por sí mismos o métodos análogos a estos. Cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma de sal, se puede convertir en la forma libre o en otra sal mediante métodos conocidos por sí mismos o métodos análogos a estos.

- 40 El Compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato. El hidrato se ejemplifica mediante monohidrato, sesquihidrato y dihidrato.

Cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma de una mezcla de configuraciones ópticamente activas, se puede resolver en las formas (R) y (S) mediante las técnicas de resolución óptica convencionales.

El Compuesto (I) puede estar marcado con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S) y similares.

- 45 En la reacción descrita anteriormente, un compuesto de partida que tiene un grupo amino, un grupo carboxi o un grupo hidroxilo como sustituyente puede estar presente en forma de un compuesto en el que se ha introducido en tal sustituyente un grupo protector que se emplea habitualmente en química de péptidos, y se puede obtener el compuesto pretendido por desprotección, si fuera necesario después de la reacción.

Un grupo protector para un grupo amino puede ser, por ejemplo, un alquil C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetilo, propionilo, y similares), formilo, fenilcarbonilo, un alquilocarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, y similares), feniloxicarbonilo, un aralquilo C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, y similares), tritilo, ftaloilo y similares. El sustituyente puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un alquilcarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, y similares), nitro y similares, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 3.

Un grupo protector para un carboxi puede ser, por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, y similares), fenilo, tritilo, sililo y similares. El sustituyente puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un alquilcarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, y similares), formilo, nitro, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 3.

Un grupo protector para un grupo hidroxilo puede ser, por ejemplo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, y similares), fenilo, un aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo, y similares), un alquilcarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetilo, propionilo, y similares), formilo, feniloxicarbonilo, un aralquilocarbonilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, benciloxicarbonilo, y similares), tetrahidropiranoilo, tetrahidrofuranoilo, sililo y similares. El sustituyente puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), un alquilo C₁₋₆, fenilo, un aralquilo C₇₋₁₁, nitro, y similares, y el número de sustituyentes puede ser de 1 a 4.

El método para introducir y retirar el grupo protector se muestra de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo (por ejemplo, el método que se describe en *Protective Groups in Organic Chemistry* (J.F.W. McOmie *et al.*, Plenum Press)). Un método de desprotección puede ser el tratamiento con un ácido, base, reducción, UV, hidrazina, fenilhidrazina, N-metiliditiocarbamato sódico, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio y similares.

El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo (a partir de ahora también mencionado como "el compuesto de la presente invención") tiene excelente actividad antagonista de GnRH y baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad en la reproducción, cardiotoxicidad, interacción de fármacos, carcinogenicidad). Además, es excelente en capacidad de absorción oral, sostenibilidad de acción, estabilidad y farmacocinética. Además, apenas está influido por ingredientes plasmáticos. El compuesto de la presente invención puede, por lo tanto, usarse de forma segura en un mamífero (por ejemplo, ser humano, mono, bovino, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, etc.) para la prevención y/o tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas masculinas o femeninas, enfermedades debidas al exceso de estas hormonas, etc., suprimiendo la secreción de gonadotropina con su acción antagonista del receptor de GnRH para controlar las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención es útil para la prevención y/o tratamiento de cánceres dependientes de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer prostático, cáncer uterino, cáncer de mama, tumor de la pituitaria, etc.), metástasis ósea de cáncer dependiente de hormonas sexuales, hipertrofia prostática, histeromioma, endometriosis, metrorragia, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario multilocular, síndrome del ovario poliquístico, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer y un tipo mixto de las mismas), y similares. El compuesto de la presente invención también es útil para la regulación de la reproducción en hombres y mujeres (por ejemplo, reguladores del embarazo, reguladores del ciclo de menstruación, etc.). El compuesto de la presente invención también puede usarse como anticonceptivo masculino o femenino, o como inductor de la ovulación femenina. En base a su efecto rebote tras la retirada, el compuesto de la presente invención puede usarse para tratar la infertilidad. Y el compuesto de esta invención puede usarse como agente para la prevención y/o tratamiento de tumor benigno o maligno que es independiente de hormonas y sensible a LH-RH. Y el compuesto de la presente invención puede usarse como agente para la prevención y/o tratamiento del síndrome del intestino irritable y para la prevención de recidiva postoperatoria de cáncer dependiente de hormonas sexuales (un agente para prevenir la recidiva postoperatoria de cáncer prostático; un agente para prevenir la recidiva postoperatoria de cáncer de mama o cáncer de ovario en un estado antes o después de la menopausia; especialmente, un agente para prevenir la recidiva postoperatoria de cáncer de mama o cáncer de ovario en estado anterior a la menopausia).

Además, el compuesto de la presente invención es útil para la regulación del celo animal, la mejora de la calidad de la carne y la promoción del crecimiento animal en el campo de la ganadería. El compuesto de la presente invención también es útil como promotor del desove de los peces.

El compuesto de la presente invención también puede usarse para suprimir la elevación transitoria en la concentración plasmática de testosterona (fenómeno brote) observado en la administración de un superagonista de GnRH tal como acetato de leuprorelina. El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un superagonista de GnRH tal como acetato de leuprorelina, gonadorelina, buserelina, triptorelina, goserelina, nafarelina, histrelina, deslorelina, meterelina, lecirelina, y similares. Entre otros, se prefiere el acetato de leuprorelina.

También es beneficioso usar el compuesto de la presente invención junto con al menos un miembro seleccionado entre un agente antiandrógeno o agente antiestrógeno esteroideo o no esteroideo, agente quimioterapéutico, péptido antagonista de GnRH, inhibidor de la α -reductasa, inhibidor del receptor α , inhibidor de la aromatasa,

inhibidor de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidor de la producción de andrógenos supra-renales, inhibidor de quinasa, fármaco para terapia hormonal, y fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor, entre otros.

5 El "agente quimioterapéutico" mencionado anteriormente incluye ifosfamida, adriamicina, peplomicina, cisplatino, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, etc.

El "péptido antagonista de GnRH" mencionado anteriormente incluye péptidos antagonistas de GnRH no orales tales como cetorelix, ganirelix, abarelix, etc.

El "inhibidor de la producción de andrógenos supra-renales" mencionado anteriormente incluye inhibidores de liasa (C_{17,20}-liasa), etc.

10 El "inhibidor de quinasa" mencionado anteriormente incluye inhibidor de tirosina quinasa, etc.

Los "fármacos para terapia hormonal" incluyen antiestrógenos, progesteronas (por ejemplo, MPA, etc.), andrógenos, estrógenos y antagonistas de andrógenos, entre otros.

15 El "factor de crecimiento celular" puede ser cualquier sustancia que promueva la proliferación de células e incluye en líneas generales péptidos con pesos moleculares no superiores a 20.000 que expresan la acción a bajas concentraciones a través de la unión a receptores. Específicamente, pueden mencionarse (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, EGF, heregulina (ligando de HER2), etc.), (2) insulina o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento tipo insulina)-1, IGF-2, etc.), (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (aFGF, bFGF, KFG (factor de crecimiento de queratinocitos), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), FGF-10, etc.), y (4) otros factores de crecimiento (por ejemplo, CSF (factor estimulador de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleuquina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y TGF β (factor de crecimiento transformante β), etc.), entre otros.

20 El "receptor del factor de crecimiento celular" puede ser cualquier receptor capaz de unirse a dicho factor de crecimiento celular, incluyendo el receptor de EGF, el receptor de heregulina (HER2), el receptor de insulina-1, el receptor de insulina-2, el receptor de IGF, el receptor de FGF-1, el receptor de FGF-2, etc.

25 El fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular mencionado anteriormente incluye herceptina (anticuerpo anti-receptor HER2), entre otros.

30 El fármaco que inhibe el factor de crecimiento mencionado anteriormente o su receptor incluye herbimicina, PD153035 [por ejemplo, Science, 265 (5175) p1093, (1994)], etc.

35 Como clase adicional de fármacos que inhiben el factor de crecimiento celular o su receptor se incluyen inhibidores de HER2. El inhibidor de HER2 puede ser cualquier sustancia que inhiba la actividad de HER2 (por ejemplo, actividad fosforilante), incluyendo de este modo un anticuerpo, un compuesto de bajo peso molecular (producto sintético o natural), un antisentido, un ligando de HER2, heregulina, y cualquiera de ellos modificado o mutado parcialmente en estructura. Además, puede ser una sustancia que inhiba la actividad HER2 inhibiendo el receptor HER2 (por ejemplo, anticuerpo contra el receptor HER2). El compuesto de bajo peso molecular que tiene actividad inhibidora de HER2 incluye, por ejemplo, los compuestos descritos en el documento WO 98/03505, concretamente 1-[3-[4-[2-((E)-2-feniletetil)-4-oxazolilmetoxi]fenil]propil]-1,2,4-triazol y similares.

40 Para la hipertrofia prostática, ejemplos de dichas combinaciones incluyen el compuesto de la presente invención en combinación con el superagonista de GnRH, antagonista de andrógenos, antiestrógenos, péptido antagonista de GnRH, inhibidor de la α -reductasa, inhibidor del receptor α , inhibidor de la aromatasa, inhibidor de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidor de la producción de andrógenos supra-renales, inhibidor de quinasa, o similares.

45 Para cáncer prostático, ejemplos de dicha combinación incluyen el compuesto de la presente invención en combinación con el superagonista de GnRH, antagonista de andrógenos, antiestrógenos, agente quimioterapéutico (por ejemplo, ifosfamida, UFT, adriamicina, peplomicina, cisplatino, etc.), péptido antagonista de GnRH, inhibidor de aromatasa, inhibidor de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidor de la producción de andrógenos supra-renales, inhibidor de quinasa, fármaco para terapia hormonal tal como estrógenos (por ejemplo, DSB, EMP, etc.), antagonista de andrógenos (por ejemplo, CMS, etc.), fármaco antagonista del factor de crecimiento o su receptor, etc.

50 Para cáncer de mama, ejemplos de dicha combinación incluyen el compuesto de la presente invención en combinación con el superagonista de GnRH, antiestrógenos, agente quimioterapéutico (por ejemplo, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, adriamicina, mitomicina C, mitoxantrona, etc.), péptido antagonista de GnRH, inhibidor de aromatasa, inhibidor de la producción de andrógenos supra-renales, inhibidor de quinasa, fármaco para terapia hormonal tal como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, etc.), progesteronas (por ejemplo, MPS, etc.),

55

andrógenos, estrógenos, etc., fármaco antagonista del factor de crecimiento o su receptor, o similares.

El modo de administración del compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante no está particularmente limitado, con la condición de que el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se combinen tras la administración. Dicho modo de administración puede ser, por ejemplo, (1) una administración de una formulación única obtenida formulando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante de forma simultánea, (2) una administración simultánea mediante una vía idéntica de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante por separado, (3) una administración secuencial e intermitente mediante una vía idéntica de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante por separado, (4) una administración simultánea mediante diferentes vías de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante por separado, (5) una administración secuencial e intermitente mediante diferentes vías de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante por separado (por ejemplo, el compuesto de la presente invención seguido del medicamento concomitante, u orden inverso) y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como agente de prevención y/o tratamiento para las enfermedades mencionadas anteriormente o se usa en el campo de la ganadería o la piscicultura, puede administrarse por vía oral o no oral, formulado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, normalmente en forma de preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos para administración oral, o en forma de inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular u otras inyecciones, supositorios o comprimidos sublinguales para administración no oral. También puede administrarse de forma sublingual, subcutánea, intramuscular o de otro modo en forma de preparaciones de liberación sostenida o comprimidos sublinguales, microcápsulas, etc. Dependiendo de la gravedad del síntoma; la edad, sexo, peso y sensibilidad del sujeto; la duración e intervalos de la administración; las características, dispensación y tipo de preparación farmacéutica; el tipo de ingrediente activo, etc., la dosis diaria no está sujeta a limitación. Para su uso en el tratamiento de los cánceres dependientes de hormonas sexuales descritos anteriormente (por ejemplo, cáncer prostático, cáncer uterino, cáncer de mama, tumor de la pituitaria, etc.), hipertrofia prostática, histeriomioma, endometriosis, pubertad precoz, etc., la dosis diaria es normalmente de aproximadamente 0,01 a 30 mg, preferentemente de aproximadamente 0,02 a 10 mg, y más preferentemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg, especialmente preferentemente de 0,1 a 5 mg por kg de peso del mamífero, normalmente en 1 a 4 dosificaciones divididas.

Las dosis anteriores del ingrediente activo (el compuesto de la presente invención) para administración oral son aplicables para el uso del compuesto de la presente invención en el campo de la ganadería o la piscicultura. La dosis diaria es de aproximadamente 0,01 a 30 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg, por kg de peso del organismo sujeto, normalmente en 1 a 3 dosificaciones divididas.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la cantidad de compuesto (I) es del 0,01 al 100% en peso aproximadamente del peso total de la composición.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables anteriores son diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas de uso habitual como materiales farmacéuticos, incluyendo excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregantes para preparaciones sólidas; disolventes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, tampones y agentes balsámicos para preparaciones líquidas; y similares. Otros aditivos farmacéuticos tales como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes y agentes edulcorantes pueden usarse según sea necesario.

Ejemplos preferidos de excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, y similares. Ejemplos preferidos de lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares. Ejemplos preferidos de aglutinantes incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares. Ejemplos preferidos de disgregantes incluyen, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico, y similares. Ejemplos preferidos de disolventes incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, y similares. Ejemplos preferidos de auxiliares de disolución incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, y similares. Ejemplos preferidos de agentes de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, lauril sulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benconio, glicerol monoesteárico, y similares; y polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares. Ejemplos preferidos de agentes de isotonicidad incluyen, por ejemplo, cloruro sódico, glicerol, D-manitol, y similares. Ejemplos preferidos de tampones incluyen soluciones tampón de fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos, y similares. Ejemplos preferidos de agentes balsámicos incluyen alcohol bencílico, y similares. Ejemplos preferidos de conservantes incluyen ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, y similares. Ejemplos preferidos de antioxidantes incluyen sulfitos, ácido ascórbico, y similares.

Añadiendo agentes de suspensión, auxiliares de disolución, estabilizantes, agentes de isotonicidad, conservantes, y similares, el compuesto de la presente invención puede prepararse en forma de inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular por un método habitualmente conocido. En dichos casos, el compuesto de la presente invención puede secarse por congelación según sea necesario por un método habitualmente conocido. En la administración a seres humanos, por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede administrarse de forma segura por vía oral o no oral como tal o como una composición farmacéutica preparada mezclándolo con un vehículo, excipiente y diluyente farmacológicamente aceptable seleccionado según sea apropiado.

Dichas composiciones farmacéuticas incluyen preparaciones orales (por ejemplo, polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos), preparaciones parenterales [por ejemplo, inyecciones, infusiones para gotero, preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones nasales, preparaciones transdérmicas, y similares), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, y similares), y similares].

Estas preparaciones pueden producirse por métodos habitualmente conocidos en uso común para procedimientos de preparación farmacéutica.

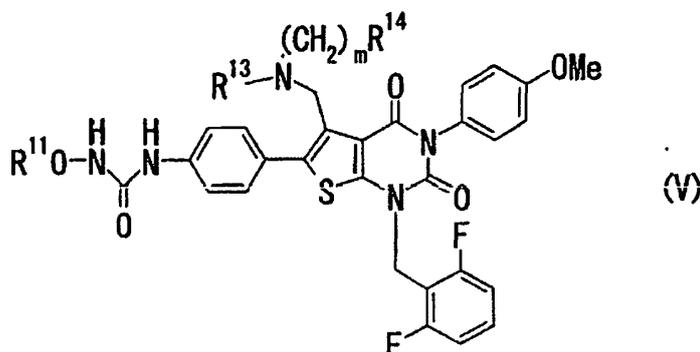
Una inyección puede producirse, por ejemplo, preparando el compuesto de la presente invención en forma de una inyección acuosa junto con un agente de dispersión (por ejemplo, Tween 80 (producido por Atlas Powder Company, Estados Unidos), HCO 60 (producido por Nokko Chemicals Co., Ltd.), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato sódico, y similares), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, y similares), un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro sódico, manitol, sorbitol, glucosa, y similares), y similares, o en forma de una inyección oleosa en solución, suspensión o emulsión en un aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón o aceite de maíz; propilenglicol y similares.

Una preparación oral puede producirse formulando el compuesto de la presente invención mediante moldeo por compresión después de la adición de un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, y similares), un disgregante (por ejemplo, almidón, carbonato cálcico, y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, y similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000, y similares), y otros aditivos y, cuando sea necesario, recubriendo el producto formulado para propósitos de enmascarar el sabor, disolución entérica o liberación sostenida por un método habitualmente conocido. Los agentes de recubrimiento para este propósito incluyen, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Prulonic F68, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (producido por Rohm Company, Alemania; copolímero de ácido metacrílico/ácido acrílico), colorantes (por ejemplo, óxido de hierro, dióxido de titanio), y similares. Para preparación entérica, puede proporcionarse una fase intermedia entre la fase entérica y la fase que contiene el fármaco para el propósito de separación de las dos fases por un método habitualmente conocido.

Una preparación externa puede producirse convirtiendo el compuesto de la presente invención en forma de una composición sólida, semisólida o líquida por un método habitualmente conocido. Dicha composición sólida se produce, por ejemplo, pulverizando el compuesto de la presente invención como tal o en mezcla con un excipiente (por ejemplo, glicol, manitol, almidón, celulosa microcristalina, y similares), un agente espesante (por ejemplo, goma natural, derivado de celulosa, polímero de ácido acrílico, y similares) y otros aditivos. Dicha composición líquida se produce preparando el compuesto de la presente invención en forma de una suspensión oleosa o acuosa de casi el mismo modo que la inyección. La composición semisólida es preferentemente un gel acuoso u oleoso, o una pomada. Todas estas composiciones pueden contener reguladores del pH (por ejemplo, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, y similares), conservantes (por ejemplo, ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, cloruro de benzalconio, y similares) y otros aditivos.

Un supositorio se produce preparando el compuesto de la presente invención en forma de una composición sólida, semisólida o líquida oleosa o acuosa por un método habitualmente conocido. Las bases oleosas útiles para dichas composiciones incluyen glicéridos de ácidos grasos superiores (por ejemplo, grasa de cacao, witepsol (producido por Dynamite Nobel Company, Alemania) y similares; ácidos grasos medios (por ejemplo, MIGLIOL, producido por Dynamite Nobel Company, Alemania); y aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, y similares). Las bases acuosas incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles y propilenglicol. Las bases para geles acuosos incluyen, por ejemplo, gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo y polímeros de ácido acrílico.

Un compuesto de fórmula:



en la que R^{11} y R^{13} es cada uno un alquilo C_{1-4} , R^{14} es un átomo de hidrógeno o un alcoxi C_{1-4} y m es un número entero de 1 a 4 (denominado brevemente como Compuesto (V) en lo sucesivo en la presente memoria) o una sal del mismo, también tiene una actividad antagonista de GnRH excelente, en especial una potente actividad antagonista aunque el compuesto quede fuera del ámbito del Compuesto (I).

Los ejemplos del "alquilo C_{1-4} " representado por R^{11} o R^{13} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

Los ejemplos del "alcoxi C_{1-4} " representado por R^{14} incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.

Como R^{11} , es preferente metilo.

Como R^{13} , es preferente metilo.

Como R^{14} , son preferentes un átomo de hidrógeno y metoxi.

Los ejemplos preferentes de m son 1 y 2.

Los ejemplos preferentes del Compuesto (V) son N-(4-(5-(((2-metoxietil)metilamino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(4-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea y una sal de los mismos.

Las sales del Compuesto (V) son preferentemente sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.), y similares. Cuando el Compuesto (V) tiene un grupo ácido, puede formar una sal fisiológicamente aceptable con una base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, amoniaco, y similares) o una base orgánica (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, y similares).

El Compuesto (V) se puede producir mediante el método que se describe en los documentos JP-A-9-169768 (WO 96/24597) y JP-A-2001-278884 (WO 00/56739) y su método análogo.

El Compuesto (V) puede ser un hidrato o un no hidrato. El hidrato se ejemplifica mediante monohidrato, sesquihidrato y dihidrato.

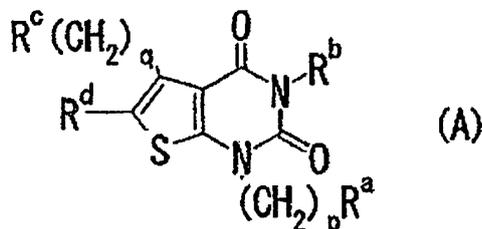
El Compuesto (V) se puede usar como profármaco. Un profármaco significa un compuesto que se convierte en el Compuesto (V) mediante una reacción debida a una enzima, ácido gástrico, o similares en condiciones fisiológicas en un organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el Compuesto (V) por oxidación, reducción, hidrólisis, o similares de acuerdo con una enzima, o un compuesto que se convierte en el Compuesto (V) con un ácido gástrico, etc. El profármaco del Compuesto (V) puede ser, por ejemplo, un compuesto que se obtiene al someter un grupo amino del Compuesto (V) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto que se obtiene al someter un grupo amino del Compuesto (V) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y terc-butilación, etc.). Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto de la presente invención.

Un profármaco del Compuesto (V) también puede ser el que se convierte en el Compuesto (V) en condiciones fisiológicas, tales como las que se describen en "IYAKUHIHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol.

7, Design of Molecules, p.163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

El Compuesto (V) puede estar marcado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S) y similares.

Y el compuesto representado por la fórmula:



5 en la que R^a es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo, (3) un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente o (4) un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente; R^b es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente; R^c es un grupo amino que puede tener un sustituyente; R^d es un grupo arilo que puede tener un sustituyente; p es un número entero de 0 a 3; y q es un número entero de 0 a 3 (en lo sucesivo en la presente memoria se abrevia como Compuesto (A)) o una sal del mismo, que contiene una parte del Compuesto (I) de la presente invención, aunque queda fuera del ámbito del Compuesto (I), tiene una actividad antagonista de GnRH excelente, en especial una potente actividad antagonista similar al Compuesto (I).

15 Las definiciones de los sustituyentes del Compuesto (A) se muestran a continuación.

Los ejemplos del "arilo" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son arilo C_{6-14} tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, y similares.

Los ejemplos del "halógeno" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Los ejemplos del "grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son carboxilo, un alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, y similares), un cicloalquilo C_{3-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxycarbonilo, ciclobutiloxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, y similares), un arilo C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, fenoxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo, antriloxycarbonilo, fenantriloxycarbonilo, acenaftileniloxycarbonilo, y similares), un aralquilo C_{7-10} -carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, y similares), carbamoilo, un N-mono-alquil C_{1-6} -carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, isobutilcarbamoilo, sec-butilcarbamoilo, terc-butilcarbamoilo, pentilcarbamoilo, hexilcarbamoilo, y similares), un N-mono-cicloalquil C_{3-6} -carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, ciclopentilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo, y similares), un N-mono-aril C_{6-14} -carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo, antrilcarbamoilo, fenantriloxycarbamoilo, acenaftileniloxycarbamoilo, y similares), N-mono-aralquil C_{7-10} -carbamoilo (por ejemplo, bencilcarbamoilo, y similares), y similares.

Los ejemplos del "alquilendioxi" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son un alquilendioxi C_{1-6} (por ejemplo, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{O}-$).

Los ejemplos del "alquilo" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son un alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares), y similares.

- 5 Los ejemplos del "alcoxi" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son un alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares), y similares.
- 10 Los ejemplos del "alquiltio" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son un alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, y similares), y similares.
- 15 Los ejemplos del "alquilsulfinilo" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son un alquilsulfinilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, terc-butilsulfinilo, pentilsulfinilo, hexilsulfinilo, y similares), y similares.
- 20 Los ejemplos del "alquilsulfonilo" del "grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcoxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfinilo y (xi) un alquilsulfonilo" representado por R^a son un alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares), y similares.
- 25 Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" del "grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente" representado por R^a son un cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares), y similares.
- 30 Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente" representado por R^a son (1) un grupo cíclico de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-(1,2,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-oxadiazolilo), 1,3,4-oxadiazolilo, 3-(1,2,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo), 1,3,4-tiadiazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, oxoimidazinilo, dioxotriazinilo, pirrolidinilo, y similares), (2) un grupo cíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, N-óxido-2-piridilo, N-óxido-3-piridilo, N-óxido-4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, N-óxido-2-pirimidinilo, N-óxido-4-pirimidinilo, N-óxido-5-pirimidinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, piperidinilo, piranilo, tiopiranilo, 1,4-oxazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo, triazinilo, oxotriazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, pirazinilo, N-óxido-3-piridazinilo, N-óxido-4-piridazinilo, y similares), y (3) un grupo cíclico condensado bicíclico o tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, triazolo[4,5-b]piridazinilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizínilo, quinolizínilo, 1,8-naftilidínilo, purínilo, pteridínilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridínilo, fenantridínilo, cromanilo, benzoxazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares).
- 35 Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente" y del "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente" representados por R^a son (i) un alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares), (ii) un alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares), (iii) un alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo, etinilo, propargilo, 2-butilino, 5-hexinilo, y similares), (iv) un cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares), (v) un arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares), (vi) un aralquilo C₇₋₁₄ (por ejemplo, bencilo, fenetilo, y similares), (vii) un nitro, (viii) un hidroxilo, (ix) un mercapto, (x) un ciano, (xi) un carbamoilo, (xii) un carboxilo, (xiii) un alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, y similares), (xiv) un sulfuro, (xv) un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), (xvi) un alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares), que puede tener un alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares), (xvii) un ariloxi C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, y similares), (xviii) un alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, y similares), (xix) un ariltio C₆₋₁₀ (por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio, y similares), (xx) un alquilsulfinilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, terc-butilsulfinilo, pentilsulfinilo, hexilsulfinilo, y similares), (xxi) un arilsulfinilo C₆₋₁₀ (por ejemplo,
- 60

fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, y similares), (xxii) un alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares), (xxiii) un arilsulfonilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, y similares), (xxiv) un amino, (xxv) un acilamino C₁₋₆, (por ejemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, y similares), (xxvi) un mono-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, y similares), (xxvii) un di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, y similares), (xxviii) un cicloalquilamino C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, y similares), (xxix) un arilamino C₆₋₁₀ (por ejemplo, anilino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, y similares), (xxx) un acilo C₁₋₆ (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, y similares), (xxxi) un arilcarbonilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, benzoílo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo, y similares), (xxxii) un alquilendioxi C₁₋₄ (por ejemplo, -OCH₂O-, -O(CH₂)₂O-, -O(CH₂)₃O- y -O(CH₂)₄O-), (xxxiii) un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-(1,2,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-oxadiazolilo), 1,3,4-oxadiazolilo, 3-(1,2,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo), 1,3,4-tiadiazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, oxoimidazínilo, dioxotriazinilo, pirrolidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, piperidinilo, piranilo, tiopiranilo, 1,4-oxazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo, triazinilo, oxotriazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, pirazinilo, y similares), (xxxiv) oxo, (xxxv) toxo, y similares. El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente" representado por R^b son un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo, isoxazolidin-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirazolidin-2-ilo, pirazolidin-3-ilo, pirazolidin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,5-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo, 1,2,3-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrazin-5-ilo, 1,2,3,5-tetrazin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, 1,2-diazepan-3-ilo, 1,2-diazepan-4-ilo, 1,2-diazepan-5-ilo, 1,3-diazepan-2-ilo, 1,3-diazepan-4-ilo, 1,3-diazepan-5-ilo, 1,4-diazepan-2-ilo, 1,4-diazepan-3-ilo, 1,4-diazepan-5-ilo, 1,2,3-triazepan-4-ilo, 1,2,3-triazepan-5-ilo, 1,2,4-triazepan-3-ilo, 1,2,4-triazepan-5-ilo, y similares), y similares.

Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente" representado por R^b son el mismo número y el mismo tipo que el "sustituyente" del "grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente" y del "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente" representados por R^a.

Un ejemplo del "grupo amino que puede tener un sustituyente" representado por R^c es un grupo de la fórmula: -NR^eR^f en la que R^e es (1) un átomo de hidrógeno, (2) un alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente, (3) un cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente, (4) un arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente, (5) un aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente, (6) un carbamoílo que puede tener un sustituyente o (7) un grupo heterocíclico; y R^f es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente.

Los ejemplos del "alquilo C₁₋₆" del "alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" representado por R^e y R^f son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares.

Los ejemplos del sustituyente del "alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" representado por R^e y R^f son (1) un alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y similares), (2) un alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo, 1-metilvinilo, 1-propenilo, alilo, y similares), (3) un alquinilo C₂₋₆ (por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, propargilo y similares), (4) un cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares), (5) un cicloalquenilo C₅₋₇ (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares), (6) un aralquilo C₇₋₁₁ (por ejemplo, bencilo, α -metilbencilo, fenetilo, y similares), (7) un arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo, y similares), (8) un alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y similares), (9) un ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenoxi, 1-naftoxi, 2-naftoxi, y similares), (10) un alcanoililo C₁₋₆ (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, y similares), (11) un aril C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzoílo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo, y similares), (12) un alcanoiloxi C₁₋₆ (por ejemplo, formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, y similares), (13) un aril C₆₋₁₄-carboniloxi (por ejemplo, benziloxi, 1-naftilcarboniloxi, 2-naftilcarboniloxi, y similares), (14) un carboxi, (15) un alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, y similares), (16) un carbamoílo, (17) un N-mono-alquilcarbamoílo C₁₋₄ (por ejemplo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-butilcarbamoílo, y similares), (18) un

N,N-di-alquilcarbamoilo C_{1-4} (por ejemplo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, N,N-dibutilcarbamoilo, y similares), (19) un aminocarbonilo cíclico (por ejemplo, 1-aziridinilcarbonilo, 1-azetidilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, N-metilpiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, y similares), (20) un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (21) un alquilo C_{1-4} sustituido con 1 a 3 halógenos (por ejemplo, clorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, y similares), (22) un oxo, (23) un amidino, (24) un imino, (25) un amino, (26) un mono o di-alquilamino C_{1-4} (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, y similares), (27) un amino cíclico de 3 a 6 miembros que puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidinilo, piperidino, morfolino, dihidropiridilo, piridilo, N-metilpiperazinilo, N-etilpiperazinilo, y similares), (28) un alcanoilamino C_{1-6} (por ejemplo, formilamino, acetilamino, trifluoroacetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, y similares), (29) un benzamido, (30) carbamoilamino, (31) un (N-alquilcarbamoil C_{1-4})amino (por ejemplo, (N-metilcarbamoil)amino, (N-etilcarbamoil)amino, (N-propilcarbamoil)amino, (N-isopropilcarbamoil)amino, (N-butilcarbamoil)amino, y similares), (32) un (N,N-di-alquilcarbamoil C_{1-4})amino (por ejemplo, (N,N-dimetilcarbamoil)amino, (N,N-dietilcarbamoil)amino, (N,N-dipropilcarbamoil)amino, (N,N-dibutilcarbamoil)amino, y similares), (33) un alquilendioxi C_{1-6} (por ejemplo, $-OCH_2O-$, $-O(CH_2)_2O-$, $-O(CH_2)_3O-$, $-O(CH_2)_4O-$, $-O(CH_2)_5O-$, $-O(CH_2)_6O-$), (34) un dihidrobórico, (35) un hidroxilo, (36) un epoxi, (37) un nitro, (38) un ciano, (39) un mercapto, (40) un sulfuro, (41) un sulfino, (42) un fosfónico, (43) un sulfamoilo, (44) un N-alquilsulfamoilo C_{1-6} (por ejemplo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo, y similares), (45) un N,N-di-alquilsulfamoilo C_{1-6} (por ejemplo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo, N,N-dibutilsulfamoilo, y similares), (46) un alquilitio C_{1-6} (por ejemplo, metiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, y similares), (47) un feniltio, (48) un alquilsulfino C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino, y similares), (49) un fenilsulfino, (50) un alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, y similares), (51) un fenilsulfonilo, y similares. El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

Los ejemplos del "cicloalquilo C_{3-6} " del "cicloalquilo C_{3-6} que puede tener un sustituyente" representado por R^e son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

Los ejemplos del sustituyente del "cicloalquilo C_{3-6} que puede tener un sustituyente" representado por R^e son los mismos que el sustituyente del "alquilo C_{1-6} que puede tener un sustituyente" anterior representado por R^e y R^f . El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

Los ejemplos del arilo C_{6-14} de "arilo C_{6-14} que puede tener un sustituyente" representado por R^e son fenilo, naftilo, antraceno, y similares.

Los ejemplos del sustituyente del "arilo C_{6-14} que puede tener un sustituyente" son los mismos que el sustituyente del "alquilo C_{1-6} que puede tener un sustituyente" anterior representado por R^e y R^f excepto para oxo y epoxi. El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

Los ejemplos del aralquilo C_{7-20} del "aralquilo C_{7-20} que puede tener un sustituyente" representado por R^e son bencilo, fenetilo, fenilpropilo, benzidril, tritilo y similares.

Los ejemplos del sustituyente del "aralquilo C_{7-20} que puede tener un sustituyente" son los mismos que el sustituyente del "alquilo C_{1-6} que puede tener un sustituyente" anterior representado por R^e y R^f . El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

Los ejemplos del sustituyente del "carbamoilo que puede tener un sustituyente" representado por R^e son (1) un alquilo C_{1-6} que puede tener un sustituyente, (2) un cicloalquilo C_{3-6} que puede tener un sustituyente, (3) un arilo C_{6-14} que puede tener un sustituyente, (4) un aralquilo C_{7-20} que puede tener un sustituyente, (5) un hidroxilo, (6) un alcoxi C_{1-6} que puede tener un sustituyente, (7) un alcoxi C_{1-6} -carbonilo que puede tener un sustituyente, y similares. El número de sustituyentes puede ser 1 o 2.

Los ejemplos del "alquilo C_{1-6} que puede tener un sustituyente" como sustituyente del "carbamoilo que puede tener un sustituyente" representado por R^e son los mismos que para el "alquilo C_{1-6} que puede tener un sustituyente" anterior representado por R^e y R^f .

Los ejemplos del "cicloalquilo C_{3-6} que puede tener un sustituyente", del "arilo C_{6-14} que puede tener un sustituyente" y del "aralquilo C_{7-20} que puede tener un sustituyente" como sustituyentes del "carbamoilo que puede tener un sustituyente" representado por R^e son los mismos que para el "cicloalquilo C_{3-6} que puede tener un sustituyente", el "arilo C_{6-14} que puede tener un sustituyente" y el "aralquilo C_{7-20} que puede tener un sustituyente" anteriores representados por R^e .

Los ejemplos del alcoxi C₁₋₆ del "alcoxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" como sustituyente del "carbamoilo que puede tener un sustituyente" representado por R^e son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares. Los ejemplos del sustituyente del "alcoxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" son los mismos que el sustituyente del "alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" anterior representado por R^e. El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

Un ejemplo del "alcoxi C₁₋₆-carbonilo que puede tener un sustituyente" como sustituyente del "carbamoilo que puede tener un sustituyente" representado por R^e es un grupo que comprende la combinación del "alcoxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" como sustituyente del "carbamoilo que puede tener un sustituyente" anterior representado por R^e con carbonilo.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" representado por R^e son (1) un grupo cíclico de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-(1,2,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-oxadiazolilo), 1,3,4-oxadiazolilo, 3-(1,2,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo), 1,3,4-tiadiazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, oxoimidazinilo, dioxotriazinilo, pirrolidinilo, y similares), (2) un grupo cíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, N-óxido-2-piridilo, N-óxido-3-piridilo, N-óxido-4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, N-óxido-2-pirimidinilo, N-óxido-4-pirimidinilo, N-óxido-5-pirimidinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, piperidinilo, piranilo, tiopiranilo, 1,4-oxazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo, triazinilo, oxotriazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, pirazinilo, N-óxido-3-piridazinilo, N-óxido-4-piridazinilo, y similares), y (3) un grupo cíclico condensado bicíclico o tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, triazolo[4,5-b]piridazinilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizínilo, quinolizínilo, 1,8-naftilidínilo, purínilo, pteridínilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridínilo, fenantridínilo, cromanilo, benzoxazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y similares).

Los ejemplos del arilo del "arilo que puede tener un sustituyente" representado por R^d son fenilo, naftilo, antraceno, y similares.

Los ejemplos del sustituyente del "arilo que puede tener un sustituyente" representado por R^d son (1) un arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo, y similares) que puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un hidróxido, (ii) un amino, (iii) un mono o di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, y similares), (iv) un alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares), y (v) un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), (2) un hidróxido, (3) un carboxi, (4) un nitro, (5) un alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares), (6) un alquilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetoxi, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivalilo, pentilcarbonilo, hexilcarbonilo, y similares), (7) un alquiltio C₁₋₆ (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, y similares), (8) un alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares), (9) un alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares), (10) un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), (11) un grupo de fórmula: -NR^gR^h en la que R^g es (a) un átomo de hidrógeno, (b) un alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente, (c) un cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente, (d) un arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente, (e) un aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente, (f) un carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente, (ii) un arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente, (iii) un aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente, (iv) un hidróxido, (v) un alcoxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente y (vi) un alcoxi C₁₋₆-carbonilo que puede tener un sustituyente, (g) un grupo heterocíclico; y R^h es un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente, (12) un grupo cíclico de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-(1,2,4-oxadiazolilo), 5-(1,2,4-oxadiazolilo), 1,3,4-oxadiazolilo, 3-(1,2,4-tiadiazolilo), 5-(1,2,4-tiadiazolilo), 1,3,4-tiadiazolilo, 4-(1,2,3-tiadiazolilo), 5-(1,2,3-tiadiazolilo), 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, oxoimidazinilo, dioxotriazinilo, pirrolidinilo, y similares), (13) un grupo cíclico de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, N-óxido-2-piridilo, N-óxido-3-piridilo, N-óxido-4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, N-óxido-2-pirimidinilo, N-óxido-4-pirimidinilo, N-óxido-5-pirimidinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, piperidinilo, piranilo, tiopiranilo, 1,4-oxazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 2-piperazinilo, 3-

5 piperazinilo, triazinilo, oxotriazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, pirazinilo, N-óxido-3-piridazinilo, N-óxido-4-piridazinilo, y similares), (14) un grupo cíclico condensado bicíclico o tricíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y similares además de un átomo de carbono (por ejemplo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, triazolo[4,5-b]piridazinilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolizínilo, quinolizínilo, 1,8-naftilidínilo, purínilo, pteridínilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridínilo, fenantridínilo, cromanilo, benzoxazinilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, y similares), (15) un alcóxicarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, y similares), (16) un carbamoilo, (17) un N-mono-alquilcarbamoilo C₁₋₆ (por ejemplo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, y similares), (18) un N,N-di-alquilcarbamoilo C₁₋₆ (por ejemplo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo, y similares), y similares. El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

15 A continuación se muestran las definiciones de R^g y R^f utilizadas en el grupo de fórmula: -NR^gR^h en las que R^g y R^h tienen los mismos significados que se han definido anteriormente como un sustituyente del "arilo que puede tener un sustituyente" representado por R^d.

Los ejemplos del "alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" representado por R^g y R^h son los mismos que para el "alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" representado por R^e y R^f que se ha descrito anteriormente.

20 Los ejemplos del "C₃₋₆ cicloalquilo que puede tener un sustituyente", del "arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente", del "aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente" y del "grupo heterocíclico" representados por R^g son los mismos que para el "cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente", el "arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente", el "aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente" y el "grupo heterocíclico" representados por R^e que se han descrito anteriormente.

25 Los ejemplos del "cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente", del "arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente" y del "aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente" del "carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente, (ii) un arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente, (iii) un aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente, (iv) un hidróxido, (v) un alcóxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente y (vi) un alcóxi C₁₋₆-carbonilo que puede tener un sustituyente" representado por R^g son los mismos que para el "cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente", el "arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente" y el "aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente" representados por R^e que se han descrito anteriormente.

30 Los ejemplos del "alcóxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" del "carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente, (ii) un arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente, (iii) un aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente, (iv) un hidróxido, (v) un alcóxi C₁₋₈ que puede tener un sustituyente y (vi) un alcóxi C₁₋₆-carbonilo que puede tener un sustituyente" representado por R^g son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares. Los ejemplos del sustituyente de dicho "alcóxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" son los mismos que el sustituyente del "alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" representado por R^e que se ha descrito anteriormente. El número de sustituyentes es de 1 a 6, preferentemente de 1 a 3, y la posición de sustitución puede ser cualquier lugar en el que la sustitución sea posible.

35 Un ejemplo del "alcóxi C₁₋₆-carbonilo que puede tener un sustituyente" del "carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente, (ii) un arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente, (iii) un aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente, (iv) un hidróxido, (v) un alcóxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente y (vi) un alcóxi C₁₋₆-carbonilo que puede tener un sustituyente" representado por R^g es un grupo que comprende la combinación del "alcóxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente" como sustituyente del "carbamoilo que puede tener un sustituyente" anterior representado por R^g con carbonilo.

50 Los ejemplos preferentes de R^a son un grupo arilo que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un halógeno, (ii) un nitro, (iii) un ciano, (iv) un amino, (v) un grupo carboxilo que puede estar esterificado o amidado, (vi) un alquilendioxi, (vii) un alquilo, (viii) un alcóxi, (ix) un alquiltio, (x) un alquilsulfínilo y (xi) un alquilsulfonilo. Entre ellos, son preferentes un fenilo que está mono o disustituido con un halógeno, en especial 2,6-difluorofenilo.

Los ejemplos preferentes de R^b son pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,5-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo. Entre ellos, es preferente piridin-2-ilo.

55 Los ejemplos preferentes de R^c es un grupo representado por la fórmula: -NR^eR^f en la que R^e es (1) un alquilo C₁₋₆ que puede tener un sustituyente o (2) un aralquilo C₇₋₂₀; R^f es un alquilo C₁₋₆. Entre ellos, es preferente un grupo de fórmula: -N(Me)R^e en la que R^e es un alquilo C₁₋₆ que está sustituido con un alcóxi C₁₋₆; o bencilo.

Un ejemplo preferente de R^d es fenilo que puede tener un sustituyente. Entre ellos, es preferente el grupo fenilo que está sustituido en la posición 4 con un grupo representado por la fórmula -NR^gR^h: en la que cada R^g y R^h tiene el significado definido anteriormente y, en especial, es preferente el grupo fenilo que está sustituido en la posición 4 con un grupo representado por la fórmula -NHR^g en la que R^g es carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (i) un cicloalquilo C₃₋₆ que puede tener un sustituyente, (ii) un arilo C₆₋₁₄ que puede tener un sustituyente, (iii) un aralquilo C₇₋₂₀ que puede tener un sustituyente, (iv) un hidroxilo, (v) un alcoxi C₁₋₆ que puede tener un sustituyente y (vi) un alcoxi C₁₋₆-carbonilamino. En especial, es más preferente un grupo fenilo sustituido en la posición 4 con un alcóxiamino C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, 4-metoxiaminocarbonilaminofenilo, 4-etoxiaminocarbonilaminofenilo, y similares).

p es preferentemente 1. Y q es preferentemente 1.

Las sales del Compuesto (A) son preferentemente sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico), sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.), y similares. Cuando el Compuesto (A) tiene un grupo ácido, puede formar una sal fisiológicamente aceptable con una base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, amoniaco, y similares) o una base orgánica (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares).

El Compuesto (A) se puede producir mediante el método que se describe en los documentos JP-A-9-169768 (WO 96/24597) y JP-A-2001-278884 (WO 00/56739) y su método análogo.

El Compuesto (A) puede ser un hidrato o un no hidrato. El hidrato se ejemplifica mediante monohidrato, sesquihidrato y dihidrato.

Cuando el Compuesto (A) se obtiene en forma de una mezcla de configuraciones ópticamente activas, se puede resolver en las formas (R) y (S) mediante las técnicas convencionales de resolución óptica.

El Compuesto (A) se puede usar en forma de un profármaco. El profármaco del Compuesto (A) o una sal del mismo significa un compuesto que se convierte en el Compuesto (A) de la presente invención en condiciones fisiológicas o mediante una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, y similares de un organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el Compuesto (A) de la presente invención mediante oxidación, reducción, hidrólisis, y similares con una enzima; un compuesto que se convierte en el Compuesto (A) de la presente invención con ácido gástrico, etc. El profármaco para el Compuesto (A) puede ser, por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino del Compuesto (A) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino del Compuesto (A) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y terc-butilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo del Compuesto (A) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un hidroxilo del Compuesto (A) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un carboxi grupo del Compuesto (A) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo del Compuesto (A) a una etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificación, ciclohexiloxycarbonilesterificación y metilamidación, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto de la presente invención mediante un método conocido por sí mismo.

Un profármaco del Compuesto (A) también puede ser el que se convierte en el Compuesto (A) en condiciones fisiológicas, tales como las que se describen en "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

El Compuesto (A) puede estar marcado con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S) y similares.

La presente invención se describe con más detalle en lo sucesivo en la presente memoria a través de, pero sin limitarse a, los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplos Experimentales.

Los espectros de RMN ¹H se determinan con tetrametilsilano como patrón interno, usando el espectrómetro Varian GEMINI 200 (200 MHz), el espectrómetro JEOL LAMBDA 300 (300 MHz) o el espectrómetro Bruker AM500 (500 MHz); todos los valores de δ se muestran en ppm. A menos que se indique específicamente otra cosa, "%" es en peso. El rendimiento indica % mol/mol. El resto de los símbolos que se usan en la presente memoria tienen las siguientes definiciones:

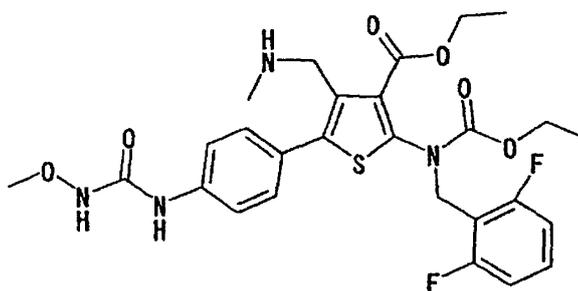
	s	: singlete
	d	: doblete
	t	: triplete
	dt	: doblete de tripletes
5	m	: multiplete
	br	: ancho
	AIBN	: 2,2-azobisisobutironitrilo
	DMF	: N,N-dimetilformamida
	NBS	: N-bromosuccinimida
10	TFA	: ácido trifluoroacético
	THF	: tetrahidrofurano
	Me	: metilo
	Et	: etilo
	Ph	: fenilo
15	TBS	: terc-butil dimetil sililo
	Ms	: metanosulfonilo

El término "temperatura ambiente" indica el intervalo de aproximadamente 15 a 25 °C, pero no se debe interpretar como estrictamente limitante. Cada uno de lactosa, almidón de maíz, D-manitol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, talco, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa 2910, óxido de titanio y anhídrido del ácido silícico ligero, usado en la siguiente Preparación se adapta a los estándares de Pharmacopoeia, 14ª Edición.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1

25 Producción de 2-[(2,6-difluorobencil)(etoxicarbonil)amino]-5-(4-[(metoxiamino)carbonil]amino)fenil)-4-[(metilamino)metil]tiofeno-3-carboxilato de etilo

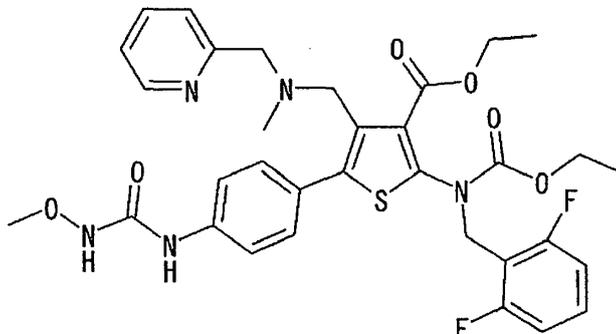


30 A una solución de 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxilato de etilo (3,64 g, 5,47 mmol) en etanol (100 ml) se añadieron ácido clorhídrico 1 N (8 ml) y paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 1,82 g). La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. El catalizador se retiró, y el filtrado se neutralizó con solución 1 N de hidróxido sódico. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice-NH (Fuji Silysia Chemical) para obtener el compuesto del título (2,43 g, 77%) en forma de unos polvos de color amarillo.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,33 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,82 (5H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,96 (2H, s), 6,84 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,1-7,35 (3H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 2

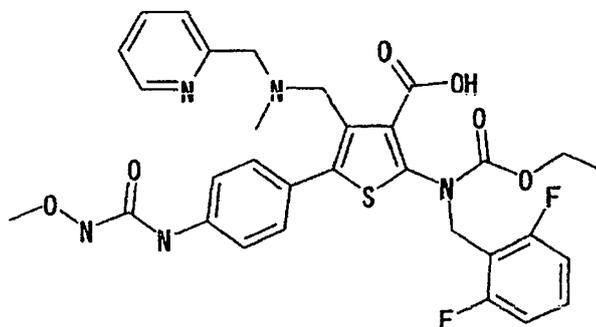
Producción de 2-[(2,6-difluorobencil)(etoxicarbonil)amino]-5-(4-[[metoxiamino]carbonil]amino)fenil)-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]tiofeno-3-carboxilato de etilo



- 5 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 (2,43 g, 4,21 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), y a esto se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,93 ml, 16,84 mmol) e hidrocloreto de 2-clorometilpiridina (1,04 g, 6,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se combinó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (2,34 g, 83%) en forma de unos polvos de color amarillo.

Ejemplo de Referencia 3

Producción de ácido 2-[(2,6-difluorobencil)(etoxicarbonil)amino]-5-(4-[[metoxiamino]carbonil]aminofenil)-4-[[metil(piridin-2-ilmetil)amino]metil]tiofeno-3-carboxílico

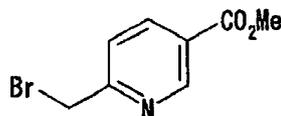


- 15 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 (2,34 g, 3,5 mmol) en etanol (40 ml) se añadió solución 2 N de hidróxido sódico (8,75 ml), y la mezcla se agitó a 50-60 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se retiró por destilación y el residuo obtenido se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,06 g, 92%) en forma de unos polvos de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,1-1,3 (3H, m), 2,28 (3H, s), 3,7-3,9 (2H, m a), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,1-4,3 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,7-6,85 (2H, m), 7,15-7,8 (10H, m), 8,5-8,6 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 4

- 25 Producción de 6-(bromometil)nicotinato de metilo



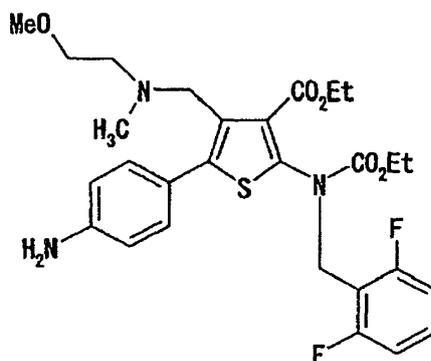
- 30 Se disolvió 6-metilnicotinato de metilo (1,05 g, 10 mmol) en acetato de etilo (50 ml), y a esto se añadieron NBS (3,56 g, 20 mmol) y AIBN (329 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas, se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/4) para obtener el compuesto del

título (682 mg, 28%) en forma de un compuesto amorfo de color naranja.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,96 (3H, s), 4,58 (2H, s), 7,53 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,30 (2H, dd, $J = 1,8, 8,2$ Hz), 9,17 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 5

- 5 Producción de 2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-4-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]-5-(4-aminofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo



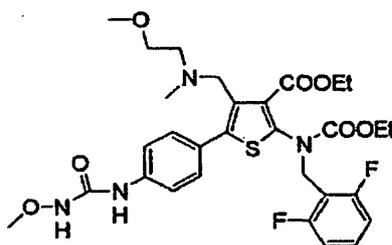
- 10 Una solución de ácido clorhídrico 2 N en éter dietílico (21 ml) y paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 3,73 g) se añadió a una solución de 2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-4-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]-5-(4-nitrofenil)tiofeno-3-carboxilato de etilo (12,43 g) (JP-A-2001-278884, WO 00/56739) en etanol (315 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se retiró, y el filtrado se neutralizó con solución de hidrogenocarbonato sódico. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice-NH (Fuji Silysia Chemical) para obtener el compuesto del título (11,44 g) en forma de un aceite.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,12-1,30 (3H, a), 2,05 (3H, s), 2,39 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,27 (3H, s), 3,32 (3H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,59 (2H, s), 3,78 (2H, s), 4,20 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 4,10-4,23 (2H, a), 5,00 (2H, s), 6,66 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,84 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,15-7,30 (1H, m).

IR (KBr): 1717, 1626, 1609, 1472, 1406, 1300, 1246 cm^{-1} .

20 Ejemplo de Referencia 6

Producción de 2-[(2,6-difluorobencil)(etoxicarbonil)amino]-5-(4-[(metoxiamino)carbonil]amino)fenil)-4-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-3-tiofenocarboxilato de etilo



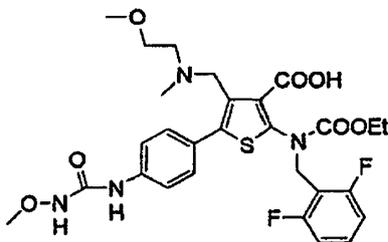
- 25 Se añadió N-etildiisopropilamina (3,06 ml) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (4,89 g) en diclorometano (113 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó. Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (2,82 g) a la mezcla con refrigeración en hielo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 67 horas. La mezcla de reacción se enfrió con refrigeración en hielo, y a esto se añadieron hidrocloreto de O-metilhidroxiamina (7,26 g) y N-etildiisopropilamina (15,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre cloroformo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con cloroformo. El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título (4,89 g) en forma de un producto caramelizado de color amarillo pálido.

- 35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, s a), 1,30 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,04 (3H, s), 2,40 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,27 (3H, s), 3,33 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,60 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,13-4,24 (4H, m), 5,00 (2H, s), 6,84 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 7,36 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,60 (1H, s).

IR (KBr): 1717, 1590, 1528, 1472, 1408, 1304 cm^{-1} .

Ejemplo de Referencia 7

Producción de ácido 2-[(2,6-difluorobencil)(etoxicarbonil)amino]-5-(4-[[metoxiamino]carbonil]amino)fenil)-4-[[2-metoxietil](metil)amino]metil]-3-tiofenocarboxílico



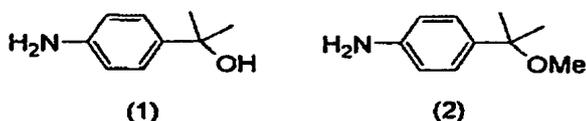
5 Una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (18,9 ml) se añadió a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 (4,81 g) en etanol (114 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se combinó con ácido clorhídrico 1 N (37,8 ml). El disolvente se retiró por destilación. El residuo se disolvió en etanol y tolueno, y el disolvente se retiró por destilación. El residuo se combinó con etanol anhidro (30 ml), y los productos inorgánicos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se afinó con éter anhidro, se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (4,43 g).

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, s a), 2,45 (3H, s), 2,81 (2H, s a), 3,28 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,82 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,10-4,35 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,82 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22-7,35 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,00-8,50 (2H, a).

IR (KBr): 1713, 1605, 1528, 1472, 1408 cm^{-1} .

Ejemplo de Referencia 8

Producción de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)anilina (1) y 4-(1-metoxi-1-metiletil)anilina (2)



20 A una solución de 2-metil-2-(4-nitrofenil)-2-propanol (2,0 g) en metanol (55 ml) se añadió platino al 5% sobre carbono (0,3 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de aminopropilsilíce (Fuji Silysia Chemical) (120 g; eluyente hexano/acetato de etilo 9/1 a 1/4) para obtener 4-(1-hidroxi-1-metiletil)anilina (1) (1,0 g) y 4-(1-metoxi-1-metiletil)anilina (2) (0,35 g).

25 4-(1-hidroxi-1-metiletil)anilina (1)

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (1H, s), 1,55 (6H, s), 3,64 (2H, s a), 6,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr): 3335, 2975, 1613, 1516, 1256 cm^{-1} .

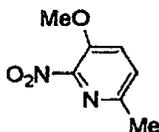
4-(1-metoxi-1-metiletil)anilina (2)

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,49 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,64 (2H, s a), 6,67 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz).

30 IR (KBr): 2978, 1630, 1613, 1518, 1358, 1264 cm^{-1} .

Ejemplo de Referencia 9

Producción de 3-metoxi-6-metil-2-nitropiridina



35 Se añadieron carbonato potásico (4,15 g) y yoduro de metilo (2,80 ml) a una solución de 6-metil-2-nitro-3-hidroxipiridina (4,63 g) en DMF (120 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla

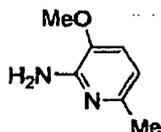
de reacción se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (3,94 g) en forma de unos cristales con forma de aguja.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,54 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz).

5 IR (KBr): 1541, 1489, 1381, 1308, 1289 cm^{-1} .

Ejemplo de Referencia 10

Producción de 2-amino-3-metoxi-6-metilpiridina



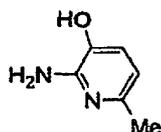
10 A una solución de 3-metoxi-6-metil-2-nitropiridina (3,85 g) en etanol (91,6 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 0,96 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (2,89 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,32 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz).

IR (KBr): 1624, 1576, 1480, 1439, 1258 cm^{-1} .

15 Ejemplo de Referencia 11

Producción de 2-amino-3-hidroxi-6-metilpiridina

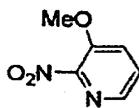


La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 10 mediante el uso 6-metil-2-nitro-3-hidroxipiridina (4,63 g) proporcionó el compuesto del título (2,81 g) en forma de unos polvos cristalinos.

20 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,14 (3H, s), 5,29 (2H, s), 6,20 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,09 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 12

Producción de 3-metoxi-2-nitropiridina



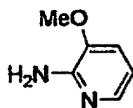
25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9 mediante el uso 2-nitro-3-hidroxipiridina (7,0 g), carbonato potásico (6,91 g) y yoduro de metilo (4,67 ml) proporcionó el compuesto del título (7,5 g) en forma de unos polvos cristalinos.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 7,54-7,56 (2H, m), 8,09-8,12 (1H, m).

IR (KBr): 1601, 1537, 1530, 1422, 1364, 1275 cm^{-1} .

Ejemplo de Referencia 13

30 Producción de 2-amino-3-metoxipiridina



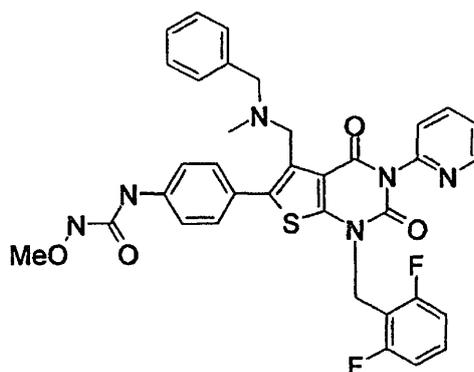
La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 10 mediante el uso 3-metoxi-2-nitropiridina (7,5 g) proporcionó el compuesto del título (5,42 g) en forma de unos polvos cristalinos.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,84 (3H, s), 4,65 (2H, s a), 6,62 (1H, d, J = 5,0 Hz, 7,6 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 7,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,4 Hz, 5,0 Hz).

IR (KBr): 3443, 3142, 1634, 1601, 1570, 1483, 1460, 1441 cm^{-1} .

Ejemplo 1

- 5 Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea



- 10 Se añadieron etildiisopropilamina (1,05 ml, 6,02 mmol) y cianofosfato de dietilo (0,86 ml, 5,64 mmol) a una solución de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoksiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (2,40 g, 3,76 mmol) y 2-aminopiridina (1,06 g, 11,28 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se combinó con solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener un compuesto de amida. El compuesto de amida obtenido se
- 15 disolvió en metanol (40 ml), y a esto se añadió metóxido sódico (2,03 mg, 37,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se concentró, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (Fuji Silysia Chemical) (eluyente: acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (1,59 g, 63%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido.
- 20

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,05 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,34 (2H, s a), 6,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,1-7,45 (9H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, dt, J = 2,0, 7,7 Hz), 8,7-8,75 (1H, m).

Análisis elemental para $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$

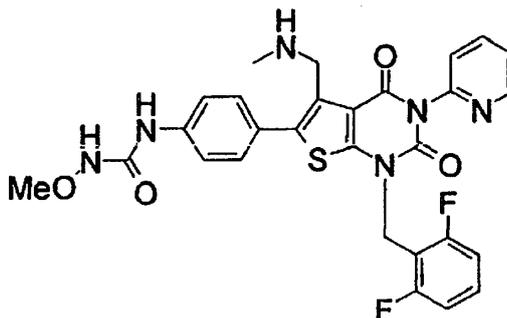
- 25 Calc.: C, 62,86; H, 4,52; N, 12,57.

Encontrado: C, 62,72; H, 4,31; N, 12,40.

P.f. 179-182 $^{\circ}\text{C}$

Ejemplo de Referencia 14

- 30 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metilamino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea

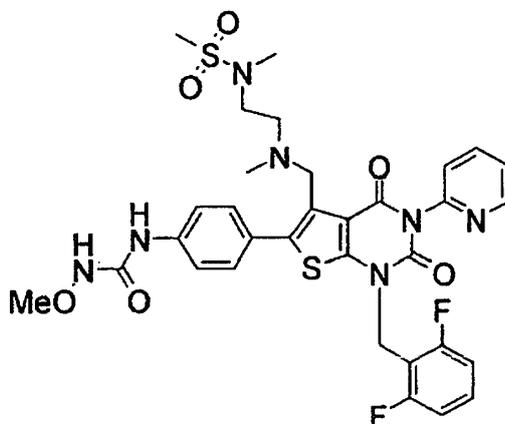


5 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (1,59 g, 2,38 mmol) en etanol (40 ml) se añadieron ácido clorhídrico 1 N (7 ml) y paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 0,63 g), y la mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. El catalizador se retiró, y el filtrado se neutralizó con solución 1 N de hidróxido sódico. El disolvente se retiró por destilación. El residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación, y los polvos obtenidos se lavaron con éter dietílico para obtener el compuesto del título (980 mg, 71%) en forma de unos polvos de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,34 (3H, s), 3,78 (2H, s), 3,82 (2H, s), 5,38 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,2-7,8 (9H, m), 7,92 (1H, dt, J = 1,8 Hz, 7,6 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,8 Hz).

10 Ejemplo 2

Producción de N-{2-[[[1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-[[metoxiamino]carbonil]amino]fenil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3,d]pirimidin-5-il]metil](metil)amino]etil}-N-metilsulfonamida



15 Se disolvió 2-(metilamino)etanol (0,14 g, 1,903 mmol) en THF (10 ml), y a esto se añadieron trietilamina (0,58 ml, 4,15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,27 ml, 3,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase de agua se extrajo por adición de sal y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un mesilato. Una solución del mesilato obtenido, el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (200 mg, 0,346 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,692 mmol) y yoduro potásico (230 mg, 1,38 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 50-60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 80/1) y se recrystalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener el compuesto del título (115 mg, 47%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,11 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,75 (3H, s), 3,1-3,25 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,36 (2H, s a), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, s), 7,2-7,6 (7H, m), 7,65 (1H, s), 7,85-7,95 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m).

IR (KBr): 1715, 1669, 1530, 1462, 1333, 1146, 1032, 781 cm⁻¹.

30 Análisis elemental para C₃₂H₃₃F₂N₇O₆S₂ · 0,3H₂O

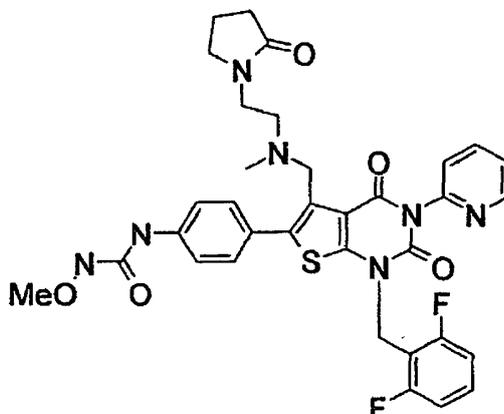
Calc.: C, 53,44; H, 4,71; N, 13,63.

Encontrado: C, 53,76; H, 4,75; N, 13,21.

P.f. 185-187 °C

Ejemplo 3

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (200 mg, 0,346 mmol) y 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona (0,25 g, 1,903 mmol) proporcionó el compuesto del título (97 mg, 41%) en forma de unos cristales incoloros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,7-1,85 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,15-2,3 (2H, m), 2,5-2,6 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,2-3,4 (2H, m), 3,76 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,36 (2H, s a), 6,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,16 (1H, s), 7,2-7,7 (8H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m).

IR (KBr): 1715, 1672, 1526, 1464, 1329, 1032, 783 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₄H₃₃F₂N₇O₅S · 0,5H₂O

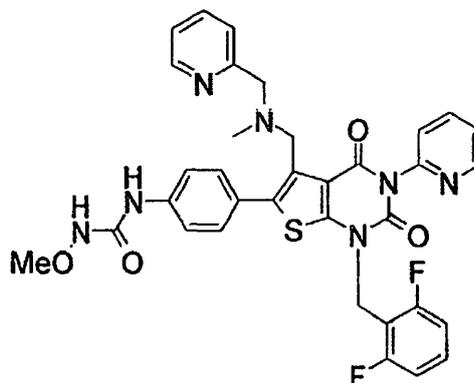
Calc.: C, 58,44; H, 4,90; N, 14,03.

Encontrado: C, 58,75; H, 4,98; N, 13,71.

- 15 P.f. 199-201 °C.

Ejemplo 4

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (150 mg, 0,259 mmol) se disolvió en DMF (4 ml), y a esto se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,14 mmol) e hidrócloruro de 2-clorometilpiridina (85 mg, 0,518 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 40/1), y se recristalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener el compuesto del título (70 mg, 40%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,10 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,34 (2H, s a), 6,85-7,7 (14H, m), 7,85-7,95

(1H, m), 8,4-8,5 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m).

IR (KBr): 1717, 1672, 1526, 1464, 1331, 1236, 1036, 772 cm^{-1} .

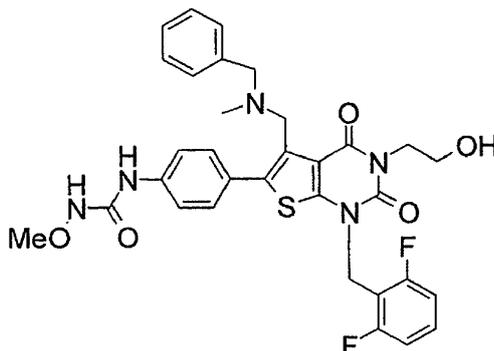
Análisis elemental para $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$

Calc.: C, 62,36; H, 4,58; N, 12,47.

5 Encontrado: C; 62,22; H, 4,32; N, 12,57.

Ejemplo 5 (comparativo)

Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxietyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



10 Se añadieron etildiisopropilamina (0,56 ml, 3,2 mmol) y cianofosfato de dietilo (0,46 ml, 3 mmol) a una solución de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (1,28 g, 2 mmol) y 2-aminoetanol (183 mg, 3 mmol) en DMF (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (Fuji Silysia Chemical) (eluyente: acetato de etilo/metanol = 80/1) para obtener una amida. La amida obtenida se disolvió en metanol (20 ml), y a esto se añadió metóxido sódico (589 mg, 10,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50-60 °C durante 3 horas, se concentró a presión reducida, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) y se recristalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener el compuesto del título (511 mg, 74%) en forma de unos cristales incoloros.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,04 (3H, s), 2,5-2,65 (1H, m), 3,58 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,91 (2H, s), 3,9-4,0 (2H, m), 4,37 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,34 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,1-7,4 (7H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,6-7,7 (1H, m).

IR (KBr): 1711, 1649, 1535, 1470, 1323, 1236, 1028, 785 cm^{-1} .

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

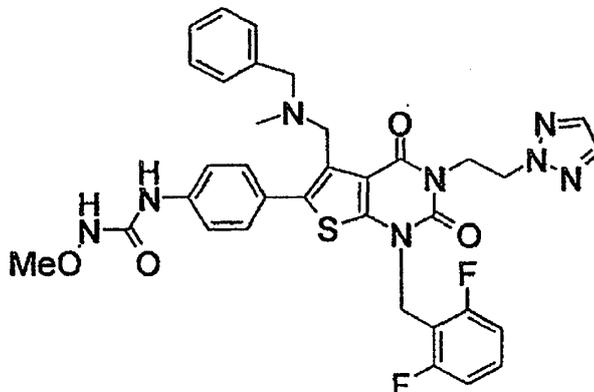
Calc.: C, 59,62; H, 5,00; N, 10,86.

Encontrado: C, 59,75; H, 4,81; N, 10,93.

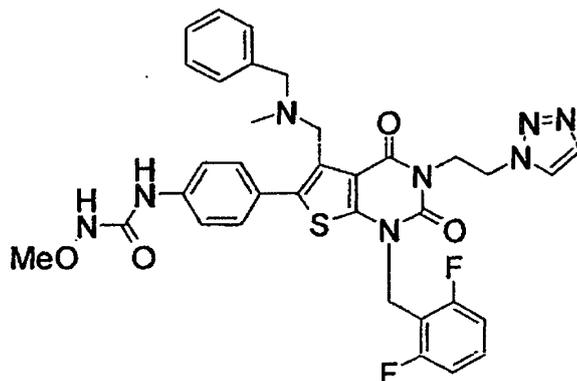
30

Ejemplo 6 (comparativo)

Producción de N-(4-(5((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (1)



5 Producción de N-(4-(5((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]piridin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (2)



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 5
 10 (450 mg, 0,708 mmol) proporcionó un mesilato. Una solución del mesilato obtenido, 1,2,3-triazol (148 mg, 2,12 mmol) y carbonato potásico (294 mg, 2,12 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a 50-60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener la forma 2-il del compuesto del título (243 mg, 50%) en forma de un compuesto amorfo de color blanco. Por otro lado, el residuo se recrystalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener la forma 1-il del compuesto del título (177 mg, 36%) en forma de unos cristales incoloros.

Forma 2-il (1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,04 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,57 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,81 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,28 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,15-7,35 (6H, m), 7,46 (2H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, s), 7,70
 20 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s).

IR (KBr): 1705, 1663, 1530, 1472, 1323, 1034, 786 cm⁻¹.

Forma 1-il (2)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,02 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,78 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,30 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, s), 7,15-7,4 (7H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55-7,65 (2H, m),
 25 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz).

IR (KBr): 1709, 1659, 1526, 1472, 1319, 1028, 799 cm⁻¹.

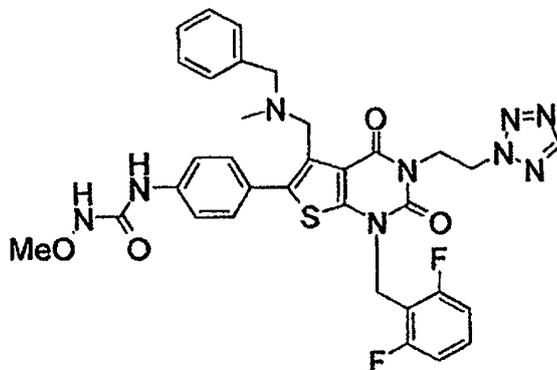
Análisis elemental para C₃₄H₂₃F₂N₈O₄S · 0,8H₂O

Calc.: C, 58,24; H, 4,83; N, 15,98.

Encontrado: C, 58,48; H, 4,89; N, 15,65.

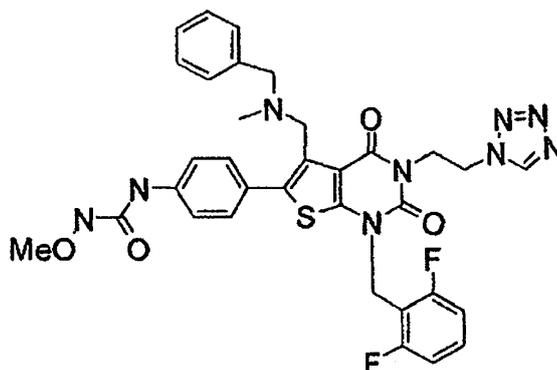
Ejemplo 7 (comparativo)

Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-(2-(2H-tetrazol-2-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (1)



5

Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-(2-(1H-tetrazol-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (2)



10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 6 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 (636 mg, 1 mmol) y tetrazol (210 mg, 3 mmol) proporcionó la forma 2-il del compuesto del título (234 mg, 34%) en forma de un compuesto amorfo de color blanco. Por otro lado, el residuo se pulverizó con éter dietílico para obtener el compuesto del título, forma 1-il, (34 mg, 5%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

Forma 2-il (1)

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,02 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,83 (5H, s), 4,6-4,7 (2H, m), 5,0-5,1 (2H, m), 5,28 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, s), 7,2-7,75 (11H, m), 8,38 (1H, s).

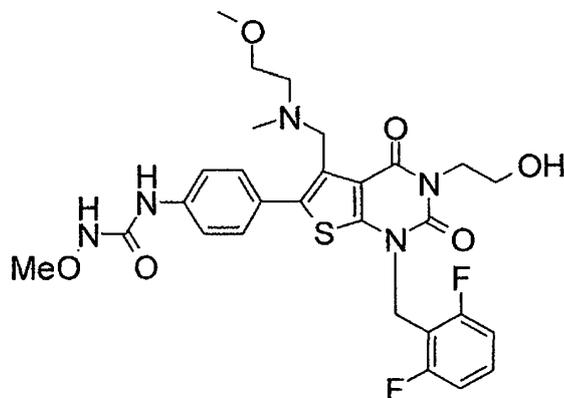
IR (KBr): 1705, 1663, 1530, 1472, 1323, 1236, 1032, 777 cm⁻¹.

Forma 1-il (2)

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,01 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,8-4,0 (2H, m), 4,6-4,7 (2H, m), 4,8-4,9 (2H, m), 5,30 (2H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,1-7,7 (11H, m), 8,68 (1H, s).

Ejemplo 8 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxietyl)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

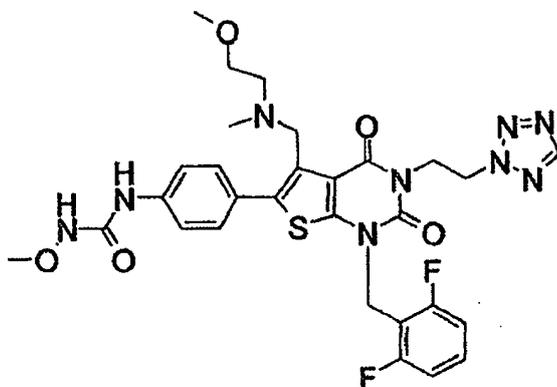


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofen-3-carboxílico (1,21 g, 2 mmol) y 2-aminoetanol (0,18 ml, 3 mmol) proporcionó el compuesto del título (302 mg, 25%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido.

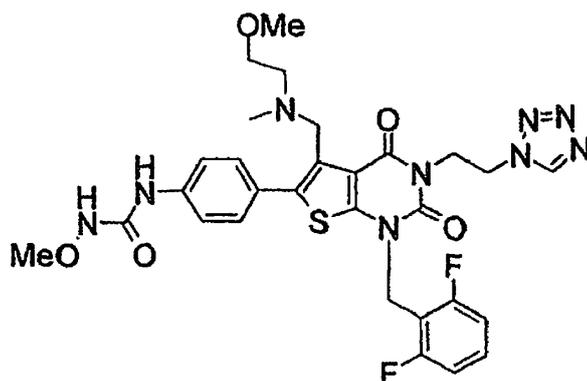
10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,11 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,30 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,82 (5H, s), 3,9-4,0 (2H, m), 4,35 (2H, t, J = 5,2 Hz), 5,34 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, s), 7,2-7,35 (1H, m), 7,5-7,65 (5H, m).

Ejemplo 9 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-(2H-tetrazol-2-il)etyl)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (1)



- 15 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-(1H-tetrazol-1-il)etyl)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (2)



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 6 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 8

(250 mg, 0,414 mmol) y tetrazol (145 mg, 2,07 mmol) proporcionó la forma 2-il (66 mg, 24%) y la forma 1-il (27 mg, 10%) del compuesto del título en forma de unos compuestos amorfos de color blanco.

Forma 2-il (1)

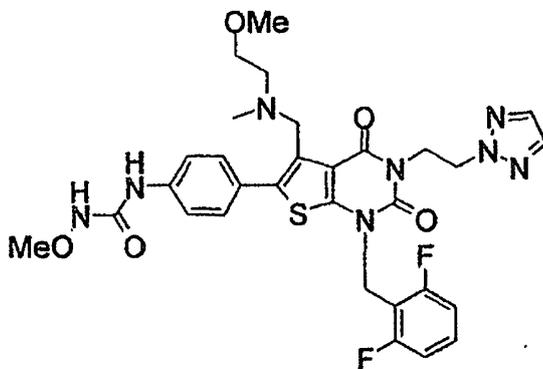
5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,10 (3H, s a), 2,55-2,65 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,4-3,5 (2H, m), 3,76 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,62 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,02 (2H, t, J = 5,8 Hz), 5,27 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,13 (1H, s), 7,25-7,4 (1H, m), 7,5-7,65 (5H, m), 8,43 (1H, s).

Forma 1-il (2)

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,07 (3H, s), 2,55-2,65 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,4-3,5 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,55-4,65 (2H, m), 4,8-4,9 (2H, m), 5,30 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,10 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,5-7,65 (5H, m), 8,69 (1H, s).

Ejemplo 10 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 (forma 1-il) (200 mg, 0,291 mmol) proporcionó la forma desbencilada (0,11 g, 63%) en forma de unos polvos incoloros. La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso de la forma desbencilada (0,11 g, 0,184 mmol) y 2-(clorometil)metiléter (0,10 ml, 1,104 mmol) proporcionó el compuesto del título (35 mg, 29%) en forma de unos cristales incoloros.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,11 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,31 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,78 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,55 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,79 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,27 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, s), 7,2-7,4 (2H, m), 7,51 (2H, s), 7,45-7,65 (4H, m).

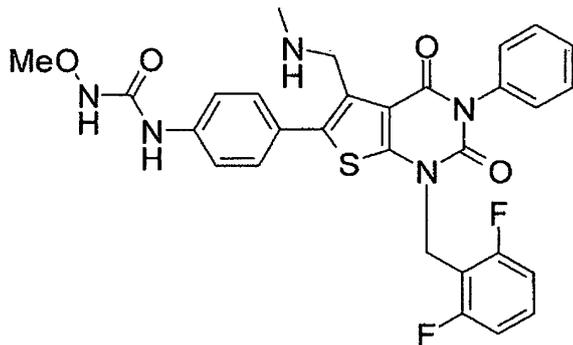
Análisis elemental para C₃₀H₃₂F₂N₈O₅S

Calc.: C, 55,04; H, 4,93; N, 17,12.

25 Encontrado: C, 55,02; H, 4,85; N, 16,83.

Ejemplo de Referencia 15

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metilamino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

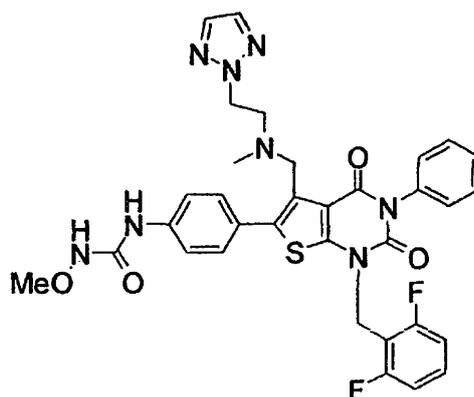


La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso de 5-(N-bencil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorobencil)-6-[4-(3-metoxiureido)fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (6,68 g, 10 mmol) proporcionó el compuesto del título (5,52 g, 96%) en forma de unos polvos de color blanco.

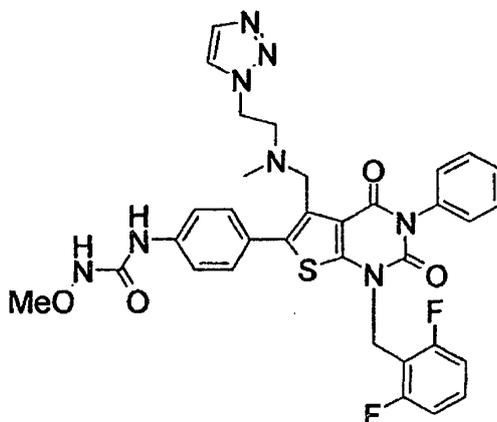
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,35 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,82 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,25-7,7 (12H, m).

5 Ejemplo 11 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (1)



10 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (2)



15 Se añadió carbonato potásico (1,33 g, 10 mmol) a una solución de 1,2,3-triazol (0,46 g, 6,67 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,83 ml, 10 mmol) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a 50-60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se combinó con salmuera saturada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener un haluro.

20 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (700 mg, 1,21 mmol) se disolvió en DMF (12 ml), y a esto se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,67 mmol) y el haluro obtenido anteriormente. La mezcla se agitó a 50-60 °C durante 16 horas, se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (eluyente: acetato de etilo) y se recrystalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener la forma 2-il (140 mg, 17%) y la forma 1-il (332 mg, 41%) del compuesto del título en forma de unos cristales incoloros.

Forma 2-il (1)

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (3H, s), 3,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,78 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,45 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,2-7,6 (12H, m).

IR (KBr): 1715, 1671, 1530, 1470, 1331, 1236, 1032, 822, 735 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₃H₃₀F₂N₈O₄S · 0,3H₂O

Calc.: C, 58,45; H, 4,55; N, 16,52.

Encontrado: C, 58,75; H, 4,27; N, 16,20.

P.f. 166-168 °C.

Forma 1-il (2)

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,14 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,80 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,39 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,2-7,55 (11H, m), 7,63 (1H, s).

IR (KBr): 1719, 1672, 1526, 1470, 1236, 1231, 1028, 824, 733 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₃H₃₀F₂N₈O₄S · 0,4H₂O

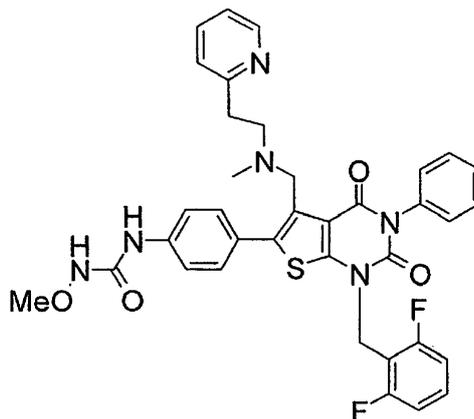
Calc.: C, 58,30; H, 4,57; N, 16,48.

- 10 Encontrado: C, 58,53; H, 4,50; N, 16,29.

P.f. 194-196 °C.

Ejemplo 12 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(2-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (350 mg, 0,606 mmol) y 2-(2-hidroxi)etilpiridina (0,45 g, 3,64 mmol) proporcionó el compuesto del título (233 mg, 56%) en forma de unos cristales incoloros.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,20 (3H, s), 2,85 (4H, s), 3,82 (5H, s), 5,37 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,95-7,1 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,2-7,55 (11H, m), 7,60 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 4,0 Hz).

IR (KBr): 1717, 1667, 1530, 1470, 1331, 1236, 1030, 735 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₆H₃₂F₂N₆O₄S

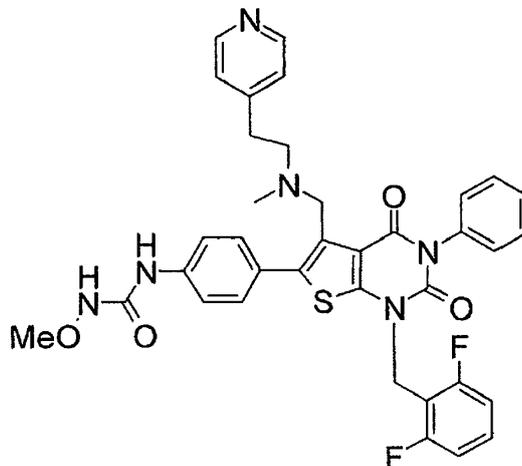
Calc.: C, 63,33; H, 4,72; N, 12,31.

Encontrado: C, 63,17; H, 4,56; N, 12,31.

- 25 P.f. 159-160 °C.

Ejemplo 13 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(4-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (350 mg, 0,606 mmol) e hidrocloreto de 4-(2-hidroxietil)piridina (0,58 g, 3,64 mmol) proporcionó el compuesto del título (166 mg, 40%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,18 (3H, s), 2,68 (4H, s), 3,83 (5H, s), 5,37 (2H, s), 6,85-7,0 (5H, m), 7,16 (1H, s), 7,2-7,65 (10H, m), 8,35-8,4 (2H, m).

- 10 IR (KBr): 1715, 1667, 1532, 1470, 735 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₆H₃₂F₂N₆O₄S · 0,1H₂O

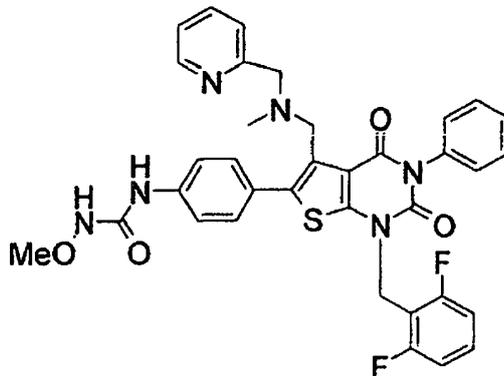
Calc.: C, 63,16; H, 4,74; N, 12,28.

Encontrado: C, 62,91; H, 4,68; N, 12,26.

P.f. 194-196 °C.

- 15 Ejemplo 14 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (350 mg, 0,606 mmol) e hidrocloreto de 2-clorometilpiridina (149 mg, 0,908 mmol) proporcionó el compuesto del título (297 mg, 73%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,10 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,2-7,35 (4H, m), 7,4-7,65 (9H, m), 8,4-8,5 (1H, m).

IR (KBr): 1715, 1667, 1532, 1472, 735 cm⁻¹.

Análisis elemental para $C_{35}H_{30}F_2N_6O_4S \cdot 0,5H_2O$

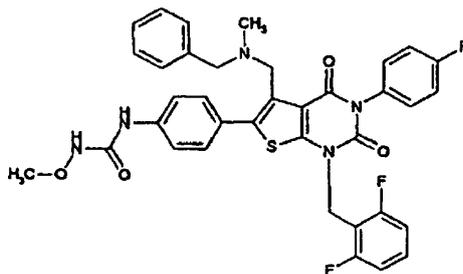
Calc.: C, 62,03; H, 4,61; N, 12,40.

Encontrado: C, 62,13; H, 4,59; N, 12,47.

P.f. 181-182 °C.

5 Ejemplo de Referencia 16

Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (2,87 g, 4,49 mmol) y 4-fluoroanilina (0,64 ml, 6,735 mmol) proporcionó el compuesto del título (2,71 g, 88%) en forma de unos polvos de color amarillo pálido.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,05 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,1-7,35 (11H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz).

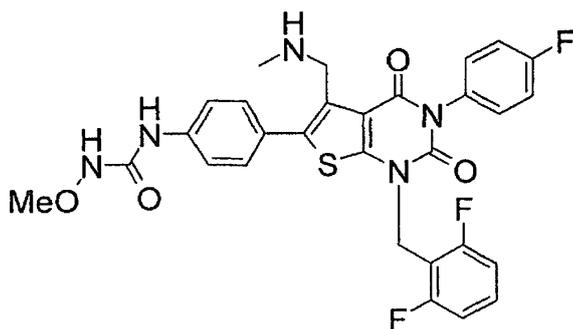
- 15 Análisis elemental para $C_{36}H_{30}F_3N_5O_4S \cdot 0,5H_2O$

Calc.: C, 62,24; H, 4,50; N, 10,08.

Encontrado: C, 62,43; H, 4,21; N, 9,84.

Ejemplo de Referencia 17

- 20 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-5-((metilamino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

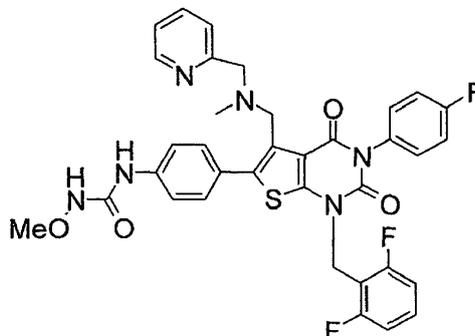


La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (2,50 g, 3,65 mmol) proporcionó el compuesto del título (1,85 g, 85%) en forma de un polvo de color blanco.

- 25 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,37 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,82 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,85-7,0 (1H, s a), 7,15-7,35 (6H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s).

Ejemplo 15 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (150 mg, 0,25 mmol) e hidrocloreto de 2-clorometilpiridina (85 mg, 0,52 mmol) proporcionó el compuesto del título (105 mg, 61%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,10 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,0-7,7 (14H, m), 8,4-8,5 (1H, m).

- 10 IR (KBr): 1723, 1665, 1532, 1510, 1474, 1236, 1032, 761 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₅H₂₉F₃N₆O₄S · 0,7H₂O

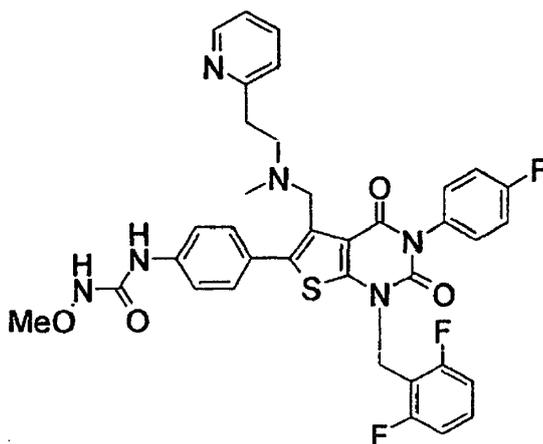
Calc.: C, 60,11; H, 4,38; N, 12,02.

Encontrado: C, 59,76; H, 4,03; N, 11,71.

P.f. 183-185 °C.

- 15 Ejemplo 16 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-5-((metil(2-(2-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (150 mg, 0,25 mmol) y 2-(2-hidroxietil)piridina (0,19 g, 1,512 mmol) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 57%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,19 (3H, s), 2,85 (4H, s), 3,82 (5H, s), 5,36 (2H, s), 6,9-7,55 (13H, m), 7,60 (1H, s), 8,4-8,45 (1H, m).

IR (KBr): 1723, 1665, 1534, 1510, 1474, 1464, 1238, 1034, 762 cm⁻¹.

- 25 Análisis elemental para C₃₆H₃₁F₃N₆O₄S · 0,5H₂O

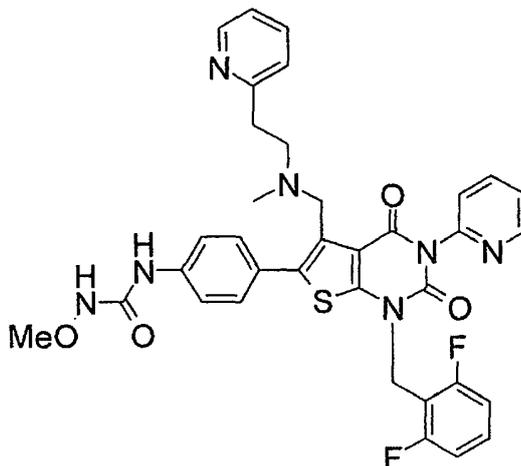
Calc.: C, 60,92; H, 4,54; N, 11,84.

Encontrado: C, 61,12; H, 4,63; N, 11,78.

P.f. 185-187 °C.

Ejemplo 17

5 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(2-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (150 mg, 0,259 mmol) y 2-(2-hidroxietil)piridina (0,18 g, 1,425 mmol) proporcionó el compuesto del título (83 mg, 47%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

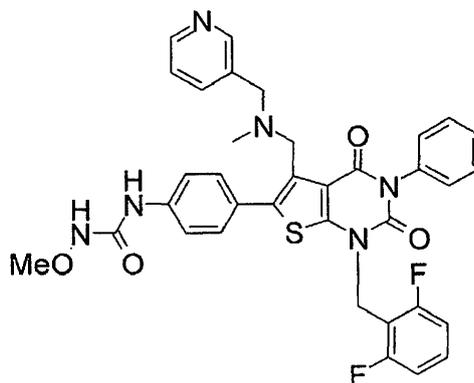
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,21 (3H, s), 2,8-2,9 (4H, m), 3,82 (5H, s), 5,34 (2H, s a), 6,85-7,75 (13H, m), 7,60 (1H, s), 7,85-7,95 (1H, m), 8,4-8,5 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m).

IR (KBr): 1715, 1671, 1530, 1458, 1329, 1032, 781 cm⁻¹.

P.f. 194-196 °C.

Ejemplo 18 (comparativo)

15 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(3-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (150 mg, 0,26 mmol) e hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (85 mg, 0,52 mmol) proporcionó el compuesto del título (117 mg, 67%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,04 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,05-7,7 (14H, m), 8,35-8,45 (2H, m).

IR (KBr): 1713, 1669, 1532, 1464, 1329, 1238, 1032, 787 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₅H₃₀F₂N₆O₄S · 0,3H₂O

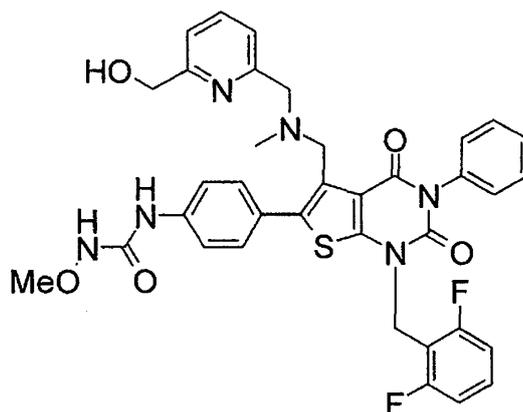
Calc.: C, 62,36; H, 4,58; N, 12,47.

Encontrado: C, 62,22; H, 4,32; N, 12,57.

P.f. 184-185 °C.

Ejemplo 19 (comparativo)

- 5 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((6-(hidroximetil)-2-piridinil)metil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea



- 10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (150 mg, 0,26 mmol) y 6-bromometil-2-piridinametanol (105 mg, 0,52 mmol) proporcionó el compuesto del título (115 mg, 63%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,05-4,1 (1H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 5,37 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,9-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,7 (12H, m).

IR (KBr): 1713, 1669, 1534, 1472, 1032, 789, 735 cm⁻¹.

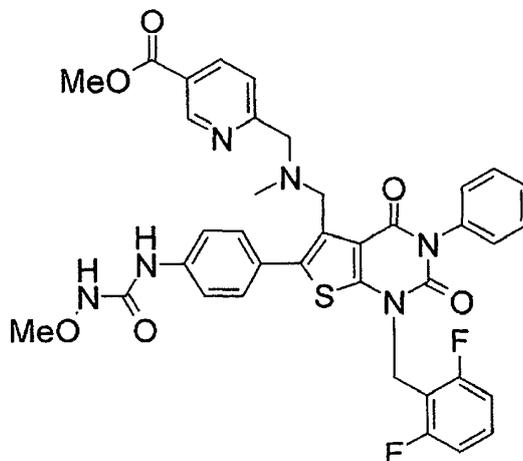
Análisis elemental para C₃₆H₃₂F₂N₆O₅S · 1,1H₂O

- 15 Calc.: C, 60,17; H, 4,80; N, 11,70.

Encontrado: C, 60,02; H, 4,70; N, 11,53.

Ejemplo 20 (comparativo)

Producción de 6-(((1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)metil)nicotinato de metilo



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (280 mg, 0,485 mmol) y 6-(bromometil)nicotinato de metilo (0,19 g, 0,825 mmol) proporcionó el compuesto del título (267 mg, 76%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,09 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,26 (1H, s), 7,2-7,6 (11H, m), 7,64 (1H, s), 8,05-8,15 (1H, m), 9,0-9,05 (1H, s).

IR (KBr): 1732, 1715, 1669, 1526, 1470, 1296, 1032, 789, 735 cm⁻¹.

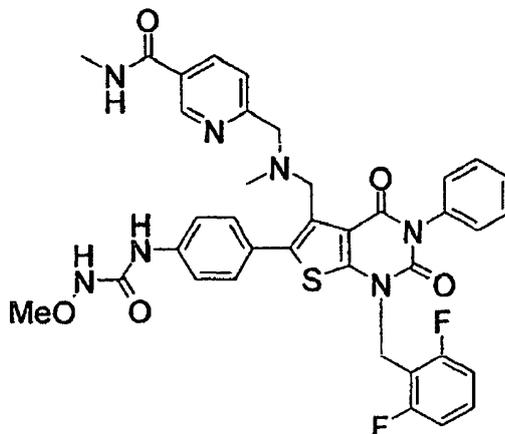
Análisis elemental para C₃₇H₃₂F₂N₆O₆S

5 Calc.: C, 61,15; H, 4,44; N, 11,56.

Encontrado: C, 60,96; H, 4,47; N, 11,52.

Ejemplo 21 (comparativo)

Producción de 6-(((1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)metil)-N-metilnicotinamida



10

Se añadieron gota a gota etilidipropilamina (0,48 ml, 2,76 mmol) y una solución de cloruro de dimetilaluminio en hexano (0,98 M, 1,69 ml, 1,656 mmol) a una solución de metilamina (2 M en THF) (1,38 ml, 2,76 mmol) en diclorometano (4 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 20 (200 mg, 0,275 mmol) en diclorometano (14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (Fuji Silysia Chemical) (eluyente: acetato de etilo/metanol = 40/1) y se recristalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener el compuesto del título (68 mg, 34%) en forma de unos cristales incoloros.

15

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,21 (3H, s), 3,00 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,74 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,5-6,65 (1H, m), 6,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,15-7,6 (12H, m), 7,71 (1H, s), 7,9-8,0 (1H, m), 8,80-8,85 (1H, m).

IR (KBr): 1713, 1665, 1534, 1470, 1327, 1032, 735 cm⁻¹.

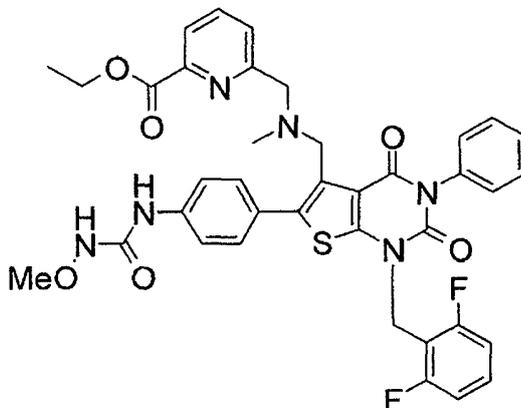
Análisis elemental para C₃₇H₃₃F₂N₇O₅S · 1,6H₂O

25 Calc.: C, 58,89; H, 4,84; N, 12,99.

Encontrado: C, 59,12; H, 5,06; N, 12,66.

Ejemplo 22 (comparativo)

Producción de 6-(((1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)metil)-2-piridinacarboxilato de etilo



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (578 mg, 1 mmol) y 6-hidroximetil-2-piridinacarboxilato de etilo (797 mg, 4,4 mmol) proporcionó el compuesto del título (590 mg, 80%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,10 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,43 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,15 (1H, s), 7,2-7,7 (13H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,4 Hz).

- 10 IR (KBr): 1717, 1667, 1530, 1464, 1310, 1236, 1032, 747 cm^{-1} .

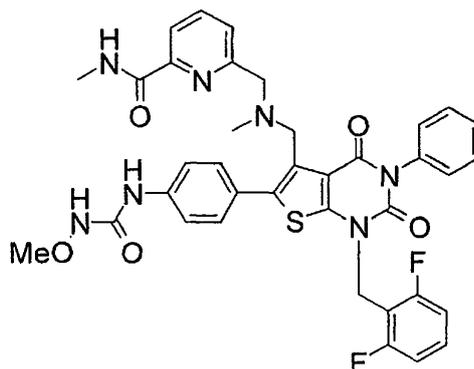
Análisis elemental para $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$

Calc.: C, 61,61; H, 4,63; N, 11,34.

Encontrado: C, 61,39; H, 4,65; N, 11,17.

Ejemplo 23 (comparativo)

- 15 Producción de 6-(((1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)metil)-N-metil-2-piridinacarboxamida



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 21 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 22 (300 mg, 0,413 mmol) y una solución de metilamina en THF (2 M, 2,07 ml, 4,13 mmol) proporcionó el compuesto del título (158 mg, 53%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 2,95 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,74 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,15-7,7 (13H, m), 7,9-8,1 (3H, m).

IR (KBr): 1719, 1663, 1534, 1472, 1331, 1032, 737 cm^{-1} .

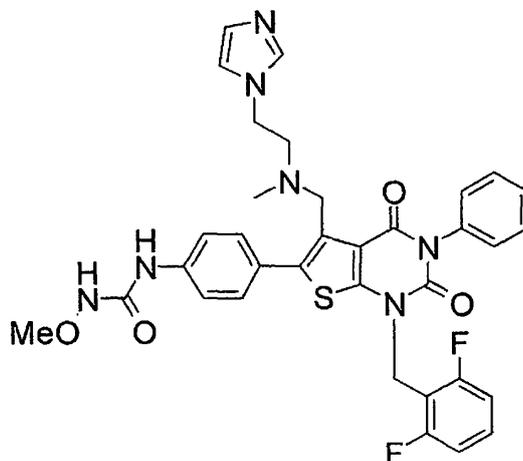
Análisis elemental para $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$

- 25 Calc.: C, 59,75; H, 4,74; N, 13,18.

Encontrado: C, 59,60; H, 4,77; N, 13,12.

Ejemplo 24 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-(1H-imidazol-1-il)etil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

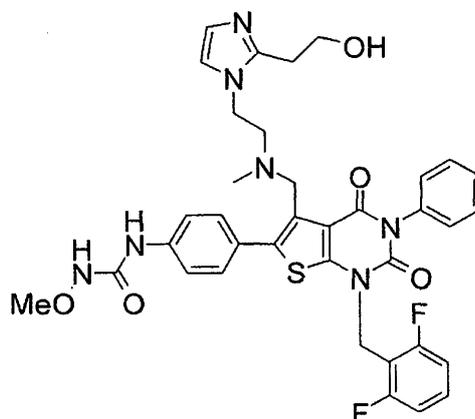


- 5 El compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (289 mg, 0,5 mmol) se disolvió en DMF (30 ml), y a esto se añadieron etildiisopropilamina (0,44 ml, 2,5 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (0,17 ml, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50-60 °C durante 1 hora, se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un haluro. Una solución del haluro obtenido, imidazol (177 mg, 2,6 mmol) y carbonato potásico (72 mg, 0,52 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a 50-60 °C durante 10 1 hora, se combinó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (Fuji Silysia Chemical) (eluyente: acetato de etilo/metanol = 80/1 a 20/1) y se recristalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener el compuesto del título (40 mg, 23%) en forma de unos cristales incoloros. 15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,17 (3H, s), 2,6-2,8 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,9-4,0 (2H, m), 5,38 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,85-7,0 (3H, m), 7,2-7,6 (12H, m), 7,71 (1H, s).

Ejemplo 25 (comparativo)

- 20 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-(2-(2-hidroxi)etil)-1H-imidazol-1-il)etil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

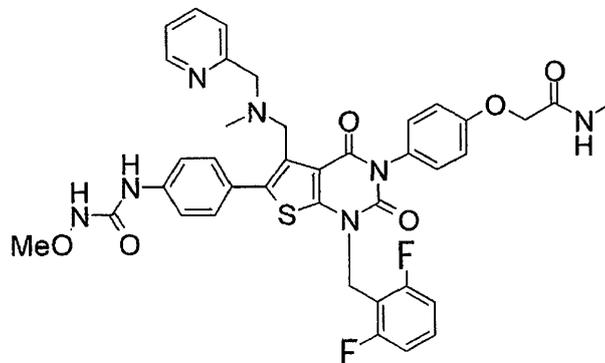


La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 24 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (289 mg, 0,5 mmol) y 2-(2-(2-hidroxi)etil)imidazol (292 mg, 2,6 mmol) proporcionó el compuesto del título (19 mg, 10%) en forma de unos cristales incoloros.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,9-2,1 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,6-2,8 (4H, m), 3,78 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,9-4,0 (2H, m), 5,38 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,80 (1H, s), 6,94 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,2-7,6 (11H, m), 7,73 (1H, s).

Ejemplo 26 (comparativo)

Producción de 2-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)fenoxi)-N-metilacetamida



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (320 mg, 0,5 mmol) y 4-aminofenoxi-N-metilacetamida (135 mg, 0,75 mmol) proporcionó el compuesto del título (192 mg, 51%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,09 (3H, s), 2,93 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,72 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,55 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,0-7,65 (14H, m), 8,44 (1H, d, J = 6,0 Hz).

- 10 IR (KBr): 1721, 1669, 1532, 1472, 1236, 1032, 764 cm^{-1} .

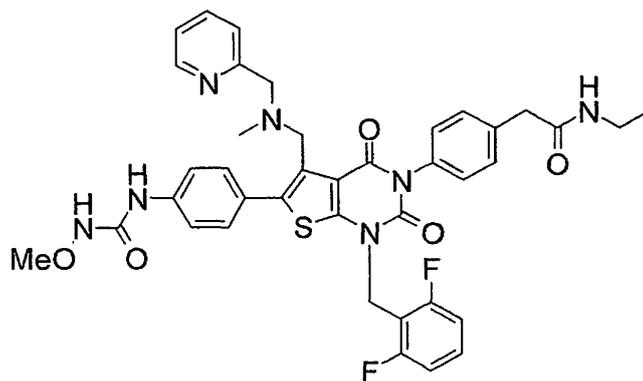
Análisis elemental para $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Calc.: C, 59,68; H, 4,74; N, 12,82.

Encontrado: C, 59,51; H, 4,66; N, 12,68.

Ejemplo 27 (comparativo)

- 15 Producción de 2-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)fenil)-N-etilacetamida



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (320 mg, 0,5 mmol) y 4-aminofenil-N-etilacetamida (134 mg, 0,75 mmol) proporcionó el compuesto del título (145 mg, 38%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,10 (3H, s), 3,2-3,4 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,98 (2H, s), 5,36 (2H, s), 5,45-5,55 (1H, m), 6,93 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,25-7,7 (12H, m), 8,44 (1H, d, J = 4,0 Hz).

IR (KBr): 1721, 1672, 1534, 1470, 1032, 762 cm^{-1} .

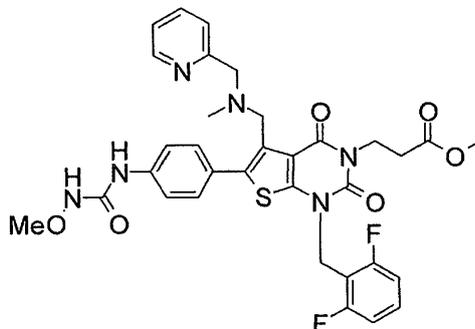
- 25 Análisis elemental para $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Calc.: C, 61,41; H, 5,02; N, 12,85.

Encontrado: C, 61,44; H, 4,90; N, 12,75.

Ejemplo 28 (comparativo)

Producción de 3-(1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)propanoato de metilo

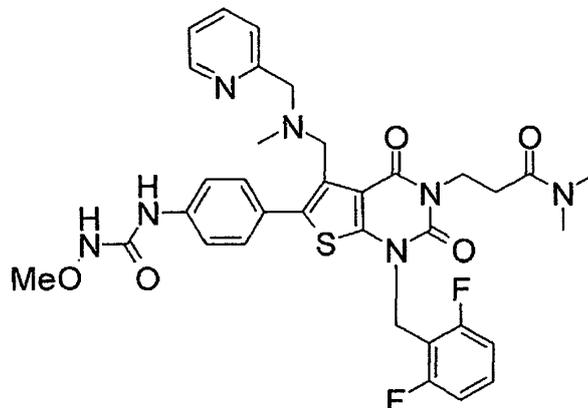


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (320 mg, 0,5 mmol) y éster de metilo de β -alanina (115 mg, 0,75 mmol) proporcionó el compuesto del título (255 mg, 75%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,10 (3H, s), 2,65-2,8 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,3-4,5 (2H, m), 5,31 (2H, s), 6,91 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,0-7,4 (5H, m), 7,45-7,65 (5H, m), 8,4-8,5 (1H, m).

10 Ejemplo 29 (comparativo)

Producción de 3-(1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-N,N-dimetilpropanamida



- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 21 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 28 (300 mg, 0,413 mmol) y una solución de dimetilamina en THF (2 M) (1,63 ml, 3,26 mmol) proporcionó el compuesto del título (73 mg, 33%) en forma de unos polvos de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,09 (3H, s), 2,75 (3H, d, $J = 7,8$ Hz), 2,94 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,73 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,40 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,33 (2H, s), 6,91 (2H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,0-7,35 (5H, m), 7,5-7,65 (5H, m), 8,45 (1H, d, $J = 4,0$ Hz).

- 20 IR (KBr): 1703, 1659, 1530, 1472, 1321, 1034, 779 cm^{-1} .

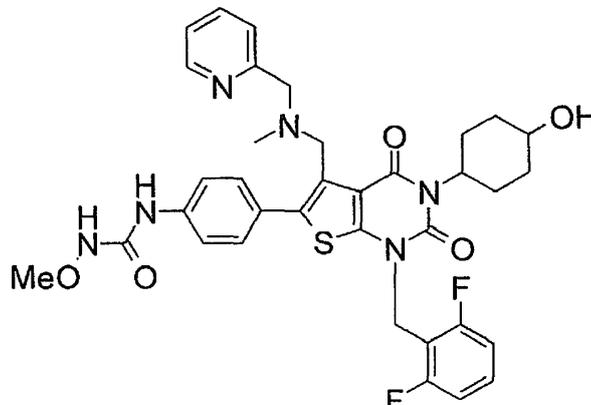
Análisis elemental para $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$

Calc.: C, 57,54; H, 5,25; N, 13,81.

Encontrado: C, 57,56; H, 5,05; N, 13,59.

Ejemplo 30 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 28 (320 mg, 0,5 mmol) y 4-aminohexanol (86 mg, 0,75 mmol) proporcionó el compuesto del título (154 mg, 45%) en forma de unos cristales incoloros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,4-1,8 (4H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,55-2,75 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,7-3,8 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,9-5,1 (1H, m a), 5,29 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,0-7,4 (7H, m), 7,45-7,65 (5H, m), 8,45 (1H, d, J = 4,8 Hz).

IR (KBr): 1705, 1659, 1530, 1470, 1312, 1236, 1069, 1034, 783 cm⁻¹.

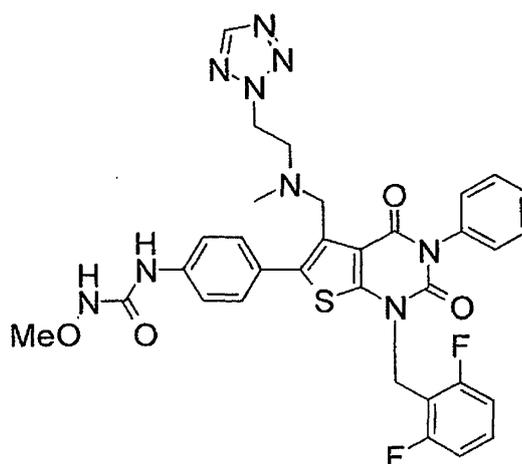
Análisis elemental para C₃₅H₃₆F₂N₆O₅S · 1,5H₂O

Calc.: C, 58,57; H, 5,48; N, 11,71.

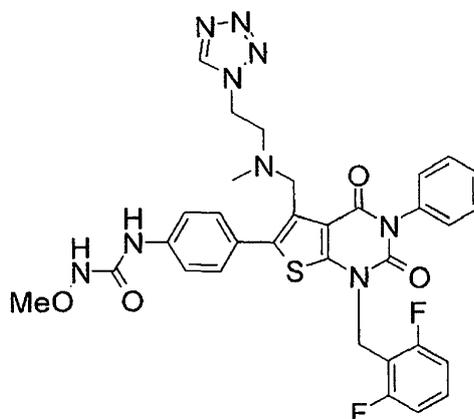
Encontrado: C, 58,65; H, 5,35; N, 11,64.

15 Ejemplo 31 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(2H-tetrazol-2-il)etil)aminometil))-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (1)



Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(1H-tetrazol-1-il)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (2)



5 Se añadió carbonato potásico (2,075 g, 15 mmol) a una solución de tetrazol (0,70 g, 10 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (1,25 ml, 15 mmol) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se combinó con salmuera saturada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El extracto combinado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un haluro (4,23 g incluyendo DMF).

10 Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,67 mmol) y el haluro obtenido anteriormente a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (578 mg, 1 mmol) en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 60-70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 9/1) y se recrystalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para obtener la forma 2-il (80 mg, 12%) y la forma 1-il (38 mg, 57%) del compuesto del título en forma de unos cristales incoloros.

Forma 2-il (1)

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,25 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,78 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,66 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,38 (2H, s), 6,94 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,2-7,6 (10H, m), 7,64 (1H, s), 8,30 (1H, s).

IR (KBr): 1713, 1669, 1530, 1470, 1325, 1032, 735 cm⁻¹.

20 Análisis elemental para C₃₂H₂₉F₂N₉O₄S · 0,5H₂O

Calc.: C, 56,30; H, 4,43; N, 18,46.

Encontrado: C, 56,18; H, 4,42; N, 18,19.

Forma 1-il (2)

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,02 (3H, s), 2,7-2,8 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,4-4,5 (2H, m), 5,38 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,17 (1H, s), 7,25-7,65 (10H, m), 7,66 (1H, s).

IR (KBr): 1713, 1669, 1530, 1470, 1327, 1236, 1032, 735 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₂H₂₉F₂N₉O₄S · 0,5H₂O

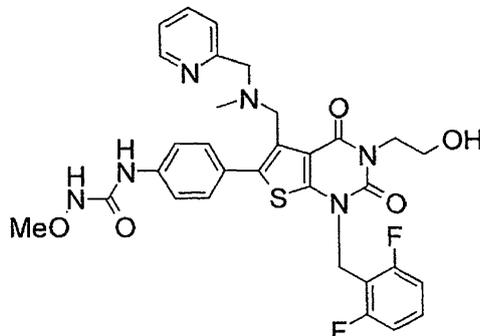
Calc.: C, 56,30; H, 4,43; N, 18,46.

Encontrado: C, 56,54; H, 4,30; N, 18,27.

30

Ejemplo 32 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxiethyl)-5-((metil(2-piridinilmetil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (410 mg, 0,64 mmol) y 2-aminoetanol (0,06 ml, 0,96 mmol) proporcionó el compuesto del título (76 mg, 19%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,22 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, a), 3,78 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,9-4,05 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,35-4,4 (2H, m), 5,27 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,9-7,1 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,2-7,65 (8H, m), 8,35-8,4 (1H, m).

- 10 IR (KBr): 1709, 1649, 1470, 1323, 1030, 787 cm⁻¹.

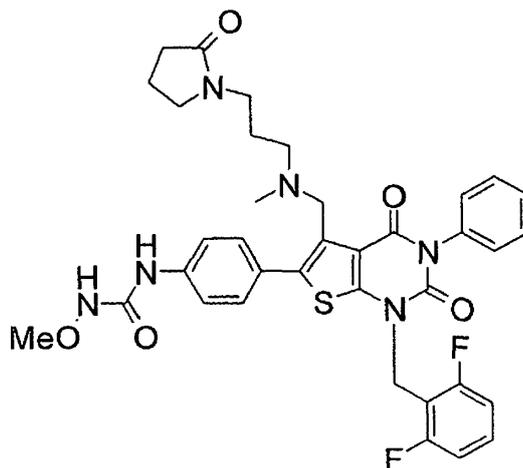
Análisis elemental para C₃₁H₃₀F₂N₆O₅S · 0,5H₂O

Calc.: C, 57,67; H, 4,84; N, 13,02.

Encontrado: C, 57,77; H, 4,90; N, 12,82.

Ejemplo 33 (comparativo)

- 15 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (404 mg, 0,7 mmol) y 1-(3-hidroxi-propil)-2-pirrolidona (0,55 g, 3,85 mmol) proporcionó el compuesto del título (322 mg, 66%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,5-1,7 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,25-2,45 (4H, m), 3,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,76 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,15 (1H, s), 7,2-7,6 (10H, m), 7,67 (1H, s).

IR (KBr): 1715, 1671, 1532, 1470, 1327, 1032, 735 cm⁻¹.

- 25 Análisis elemental para C₃₆H₃₆F₂N₆O₅S · 1,0H₂O

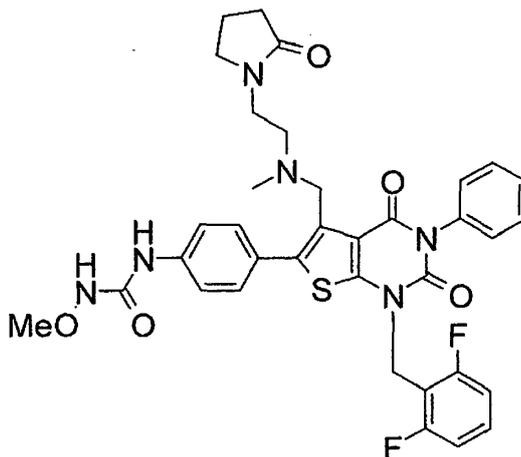
Calc.: C, 59,99; H, 5,31; N, 11,66.

Encontrado: C, 60,21; H, 5,18; N, 11,74.

P.f. 128-129 °C

Ejemplo 34 (comparativo)

- 5 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (404 mg, 0,7 mmol) y 1-(3-hidroxietil)-2-pirrolidona (0,50 g, 3,85 mmol) proporcionó el compuesto del título (290 mg, 60%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,7-1,85 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,21 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,54 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,77 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,18 (1H, s), 7,25-7,7 (11H, m).

IR (KBr): 1715, 1672, 1530, 1470, 1323, 1238, 1032, 735 cm⁻¹.

- 15 Análisis elemental para C₃₅H₃₄F₂N₆O₅S · 0,5H₂O

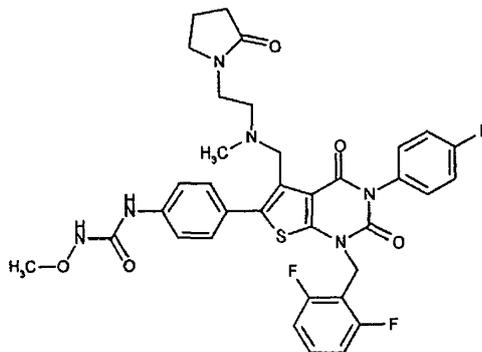
Calc.: C, 60,25; H, 5,06; N, 12,04.

Encontrado: C, 60,29; H, 5,04; N, 12,13.

P.f. 134-136 °C

Ejemplo 35 (comparativo)

- 20 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-5-((metil(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (350 mg, 0,588 mmol) y 1-(3-hidroxietil)-2-pirrolidona (0,50 g, 3,85 mmol) proporcionó el compuesto del título (283 mg, 68%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

ES 2 410 814 T3

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,7-1,9 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,15-2,3 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,77 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,1-7,35 (6H, m), 7,5-7,65 (4H, m), 7,64 (1H, s).

IR (KBr): 1723, 1667, 1532, 1472, 1236, 1034, 837, 762 cm^{-1} .

5 Análisis elemental para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

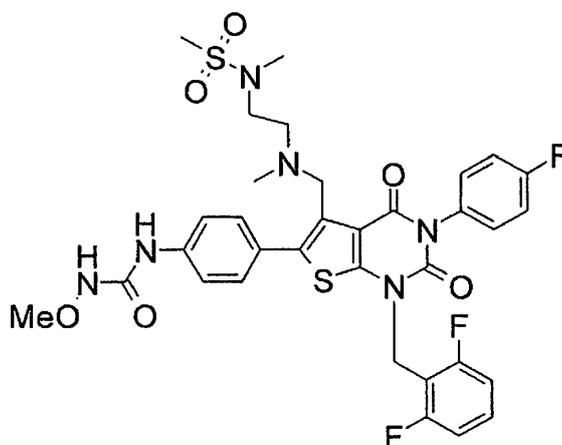
Calc.: C, 58,73; H, 4,79; N, 11,74.

Encontrado: C, 58,99; H, 4,98; N, 11,92.

P.f. 198-200 $^\circ\text{C}$

Ejemplo 36 (comparativo)

10 Producción de N-(2-(((1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)etil)-N-metilmetanosulfonamida



15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (350 mg, 0,588 mmol) y 2-metilaminoetanol (0,29 g, 3,85 mmol) proporcionó el compuesto del título (263 mg, 61%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,81 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,1-7,7 (11H, m).

IR (KBr): 1725, 1663, 1534, 1474, 1331, 1236, 1142, 1034, 793 cm^{-1} .

Análisis elemental para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$

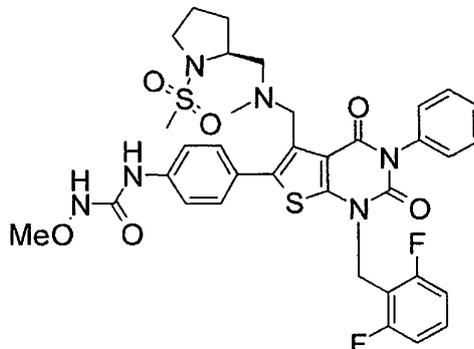
20 Calc.: C, 54,24; H, 4,55; N, 11,50.

Encontrado: C, 54,10; H, 4,45; N, 11,36.

P.f. 218-220 $^\circ\text{C}$

Ejemplo 37 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(((2S)-1-(metilsulfonil)-2-pirrolidinil)metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (404 mg, 0,7 mmol) y (L)-2-hidroxi metilpirrolidina (0,39 g, 3,85 mmol) proporcionó el compuesto del título (262 mg, 51%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,7-1,85 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,2-2,4 (1H, m), 2,5-2,65 (1H, m), 2,72 (3H, s), 3,15-3,3 (2H, m), 3,7-3,9 (3H, m), 3,83 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,13 (1H, s), 7,2-7,7 (11H, m).

- 10 IR (KBr): 1713, 1667, 1528, 1470, 1333, 1148, 1030, 785 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₅H₃₆F₂N₆O₆S₂

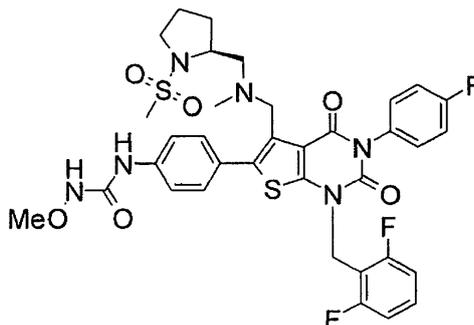
Calc.: C, 56,90; H, 4,91; N, 11,37.

Encontrado: C, 56,55; H, 4,87; N, 11,23.

P.f. 195-197 °C

- 15 Ejemplo 38 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-fluorofenil)-5-((metil(((2S)-1-(metilsulfonil)-2-pirrolidinil)metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (400 mg, 0,672 mmol) y (L)-2-hidroxi metilpirrolidina (0,39 g, 3,85 mmol) proporcionó el compuesto del título (222 mg, 44%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,7-1,85 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,71 (3H, s), 3,15-3,3 (2H, m), 3,65-3,7 (2H, m), 3,74 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,83 (3H, s), 3,87 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,35 (5H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s).

- 25 IR (KBr): 1715, 1667, 1530, 1470, 1333, 1236, 1152, 1032, 795 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₅H₃₅F₃N₆O₆S₂

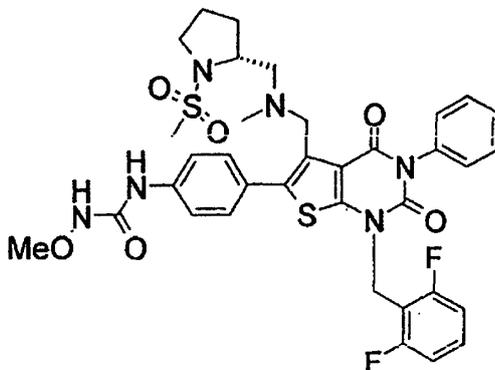
Calc.: C, 55,55; H, 4,66; N, 11,10.

Encontrado: C, 55,42; H, 4,45; N, 11,01.

P.f. 202-204 °C

Ejemplo 39 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(((2R)-1-(metilsulfonil)-2-pirrolidinil)metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



5

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (188 mg, 0,325 mmol) y (R)-2-hidroximetilpirrolidina (0,14 g, 1,38 mmol) proporcionó el compuesto del título (136 mg, 57%) en forma de unos cristales incoloros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,7-1,85 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,2-2,4 (1H, m), 2,5-2,65 (1H, m), 2,72 (3H, s), 3,15-3,3 (2H, m), 3,7-3,9 (3H, m), 3,83 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,13 (1H, s), 7,2-7,7 (11H, m).

IR (KBr): 1713, 1665, 1530, 1470, 1333, 1148, 1030, 785 cm⁻¹.

Análisis elemental para C₃₅H₃₆F₂N₆O₆S₂ · 0,5H₂O

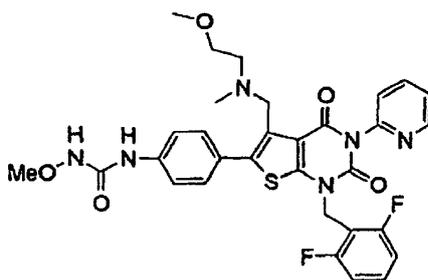
Calc.: C, 56,21; H, 4,99; N, 11,24.

Encontrado: C, 56,29; H, 4,79; N, 11,11.

15 P.f. 208-210 °C

Ejemplo 40

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



20 Se añadieron cianofosfato de dietilo (245 mg) y N-etildiisopropilamina (284 μl) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (607 mg) y 2-aminopiridina (142 mg) en DMF (10 ml) con refrigeración en hielo, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó toscamente por cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (Fuji Silysia Chemical). La amida en bruto obtenida (350 mg) se disolvió en etanol (25,5 ml), y a esto se añadió una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (196 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (1 ml), y el disolvente se retiró por destilación. El residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (45 g, eluyente: acetato de etilo/hexano 7/3 a acetato de etilo) y se recrystalizó en THF-etanol para obtener el compuesto del título (210 mg) en forma de unos cristales incoloros.

Análisis elemental para C₃₁H₃₀N₆O₅SF₂

Calc.: C, 58,48; H, 4,75; N, 13,20.

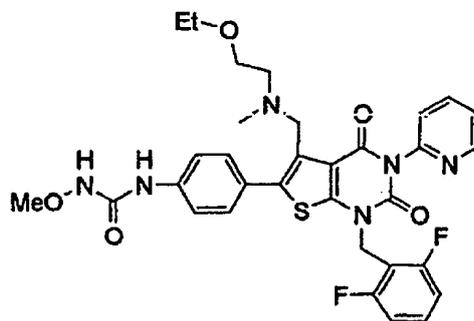
Encontrado: C, 58,46; H, 4,68; N, 12,93.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,15 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,81 (2H, s a), 5,34 (2H, s a), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,24-7,40 (4H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, s), 7,88 (1H, dt, J = 1,5 Hz, 7,8 Hz), 8,67-8,69 (1H, m).

IR (KBr): 1717, 1674, 1591, 1530, 1460, 1329 cm⁻¹.

Ejemplo 41

10 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-etoxietyl)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



15 A una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 (251 mg) en DMF (4,3 ml) se añadieron cloruro de 2-etoxietyl (141 mg), N-etildisopropilamina (245 μl) y yoduro potásico (107 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (Fuji Silysia Chemical) (45 g, eluyente: acetato de etilo/hexano = 3/2 a 4/1) y se recristalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título (62 mg) en forma de unos cristales incoloros.

Análisis elemental para C₃₂H₃₂N₆O₅SF₂ · 0,1AcOEt

20 Calc.: C, 59,01; H, 5,01; N, 12,74.

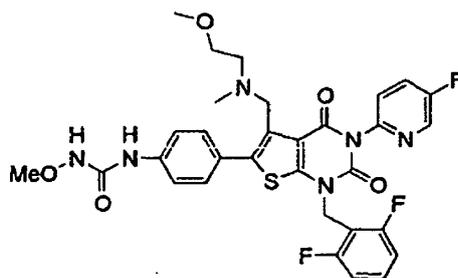
Encontrado: C, 59,11; H, 5,13; N, 12,55.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,15 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,44 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,80 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 5,34 (2H, s a), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,19 (1H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H, dt, J = 1,2 Hz, 7,5 Hz), 8,68 (1H, dt, J = 0,9 Hz, 4,8 Hz).

IR (KBr): 1717, 1674, 1591, 1530, 1460, 1329 cm⁻¹.

Ejemplo 42

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(5-fluoro-2-piridinil)-5-(((2-metoxietyl)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



30 Mediante un modo similar al Ejemplo 40, se obtuvo una amida en bruto (270 mg) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (304 mg), cianofosfato de dietilo (153 μl), 2-amino-5-fluoropiridina (113 mg) y N-

ES 2 410 814 T3

etilidiisopropilamina (190 μ l), y el compuesto del título (113 mg) se obtuvo a partir de la amida en bruto mediante el uso de metanol (19 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (146 mg).

Análisis elemental para $C_{31}H_{29}N_6O_6SF_3$

Calc.: C, 56,87; H, 4,46; N, 12,84.

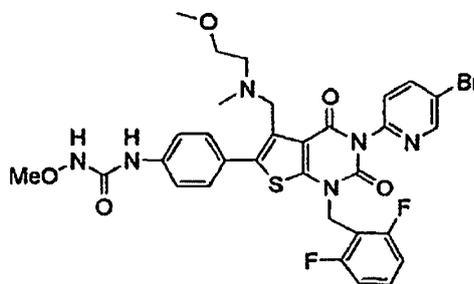
5 Encontrado: C, 56,69; H, 4,57; N, 12,83.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,13 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,80 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 5,33 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,19 (1H, s), 7,28-7,38 (2H, m), 7,52-7,63 (6H, m), 8,51 (1H, d, J = 3,0 Hz).

IR (KBr): 1715, 1674, 1586, 1530, 1462 cm^{-1} .

10 Ejemplo 43

Producción de N-(4-(3-(5-bromo-2-piridinil)-1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metilamino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea



15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (304 mg), cianofosfato de dietilo (153 μ l), 2-amino-5-bromopiridina (173 mg) y N-etildiisopropilamina (190 μ l) proporcionó una amida en bruto (228 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (14,5 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (112 mg) proporcionó el compuesto del título (113 mg).

Análisis elemental para $C_{31}H_{29}N_6O_5SBrF_2 \cdot 0,5H_2O$

Calc.: C, 51,39; H, 4,17; N, 11,60.

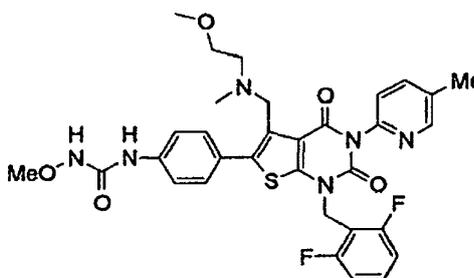
20 Encontrado: C, 51,68; H, 4,25; N, 11,53.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,13 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,78 (2H, s a), 3,80 (3H, s), 5,32 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,27-7,33 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, s), 7,98 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,7 Hz).

IR (KBr): 2938, 1717, 1674, 1590, 1456 cm^{-1} .

25 Ejemplo 44

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(5-metil-2-piridinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea



30 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (304 mg), cianofosfato de dietilo (153 μ l), 2-amino-5-metilpiridina (109 mg) y N-etildiisopropilamina (190 μ l) proporcionó una amida en bruto (188 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (13,5 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (103 mg) proporcionó el compuesto del título (122 mg).

Análisis elemental para $C_{32}H_{32}N_6O_5SF_2 \cdot 0,5H_2O$

Calc.: C, 58,26; H, 5,04; N, 12,74.

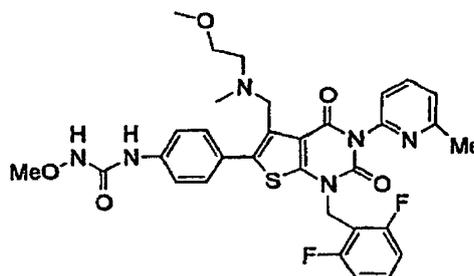
Encontrado: C, 58,55; H, 5,14; N, 12,67.

5 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,14 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,77 (2H, s a), 3,80 (3H, s), 5,26 (1H, s a), 5,38 (1H, s a), 6,91 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,23-7,34 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, s), 7,66-7,69 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,4 Hz).

IR (KBr): 2938, 1717, 1675, 1586, 1530, 1462 cm^{-1} .

Ejemplo 45

10 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(6-metil-2-piridinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (423 mg), cianofosfato de dietilo (212 μ l), 2-amino-6-metilpiridina (151 mg) y N-etildiisopropilamina (265 μ l) proporcionó una amida en bruto (242 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (17 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (131 mg) proporcionó el compuesto del título (145 mg).

Análisis elemental para $C_{32}H_{32}N_6O_5SF_2 \cdot 0,5H_2O$

Calc.: C, 58,26; H, 5,04; N, 12,74.

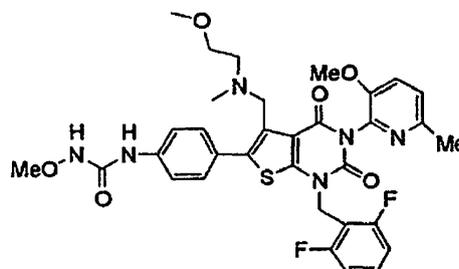
Encontrado: C, 58,39; H, 4,86; N, 12,79.

20 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,15 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,27 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,66-3,94 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,15 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,48 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,26-7,35 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, s), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,8 Hz).

IR (KBr): 2936, 1715, 1672, 1603, 1530, 1472 cm^{-1} .

Ejemplo 46

25 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(3-metoxi-6-metil-2-piridinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



30 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (227 μ l), 2-amino-3-metoxi-6-metilpiridina (208 mg) y N-etildiisopropilamina (310 μ l) proporcionó una amida en bruto (130 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (8,5 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (666 mg) proporcionó el compuesto del título (107 mg).

Análisis elemental para $C_{33}H_{34}N_6O_6SF_2 \cdot 0,5H_2O$

Calc.: C, 57,47; H, 5,11; N, 12,18.

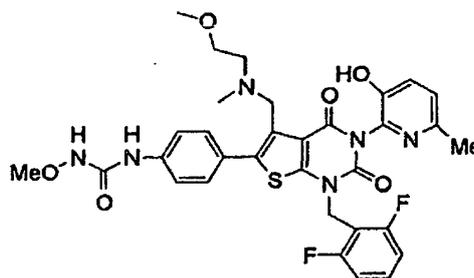
Encontrado: C, 57,54; H, 5,03; N, 12,26.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,26 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,77 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,24 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,40 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,90 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23-7,34 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, s), 7,69 (1H, s).

IR (KBr): 2938, 1715, 1674, 1589, 1532, 1470 cm⁻¹.

Ejemplo 47

10 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(3-hidroxi-6-metil-2-piridinil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



15 Se produjo una amida en bruto (163 mg) por reacción del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg) con hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (306 mg), 1-hidroxibenzotriazol (288 mg), 2-amino-3-hidroxi-6-metilpiridina (187 mg) y N-etildiisopropilamina (517 μl). Además, se obtuvo el compuesto del título (127 mg) a partir de la amida en bruto mediante el uso de metanol (11 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (85 mg).

Análisis elemental para C₃₃H₃₄N₆O₆SF₂ · H₂O

Calc.: C, 56,13; H, 5,01; N, 12,27.

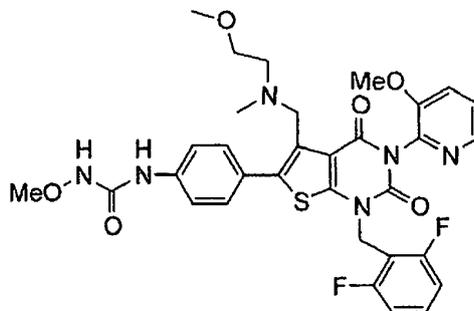
Encontrado: C, 56,03; H, 5,21; N, 12,05.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,11 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,51-2,59 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,30-3,46 (4H, m), 3,60 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,79 (3H, s), 4,05 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,21 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,31 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,88 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21-7,31 (2H, m), 7,43-7,51 (4H, m), 7,69 (1H, s).

IR (KBr): 2936, 1715, 1669, 1591, 1530, 1472 cm⁻¹.

Ejemplo 48

25 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(3-metoxi-2-piridinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



30 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (285 μl), 2-amino-3-metoxipiridina (233 mg) y N-etildiisopropilamina (388 μl) proporcionó una amida en bruto (226 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (15,5 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (120 mg) proporcionó el compuesto del título (115 mg).

Análisis elemental para C₃₂H₃₂N₆O₆SF₂ · 0,5H₂O

Calc.: C, 56,88; H, 4,92; N, 12,44.

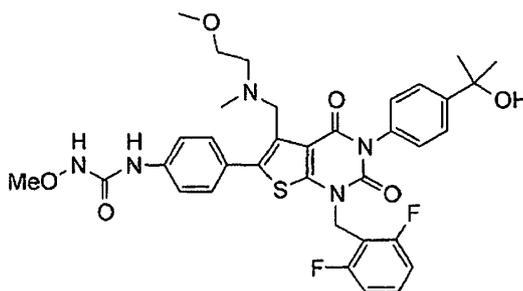
Encontrado: C, 56,88; H, 4,96; N, 12,31.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,20 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,28 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,78 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,17 (1H, s), 7,23-7,39 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,23-8,27 (1H, m).

IR (KBr): 1717, 1674, 1590, 1530, 1470 cm⁻¹.

Ejemplo 49 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-5-((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (1,22 g), cianofosfato de dietilo (456 μl), 4-(1-hidroxi-1-metiletil)anilina (454 mg) y N-etildiisopropilamina (569 μl) proporcionó una amida en bruto (1,12 g). Además, la reacción similar mediante el uso de etanol (60 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (579 mg) proporcionó el compuesto del título (849 mg).

Análisis elemental para C₃₅H₃₇N₅O₆SF₂ · 0,5H₂O

Calc.: C, 59,82; H, 5,45; N, 9,97.

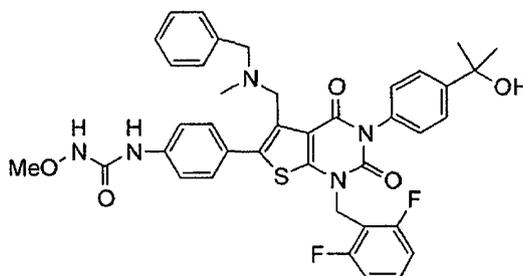
Encontrado: C, 60,09; H, 5,40; N, 10,06.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60 (6H, s), 1,79 (1H, s), 2,14 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,27 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,81 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,20-7,34 (4H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60-7,63 (5H, m).

IR (KBr): 1713, 1669, 1590, 1532, 1470 cm⁻¹.

Ejemplo 50 (comparativo)

Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (470 mg), cianofosfato de dietilo (167 μl), 4-(1-hidroxi-1-metiletil)anilina (166 mg) y N-etildiisopropilamina (209 μl) proporcionó una amida en bruto (422 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de etanol (25,5 ml) y etóxido sódico (70 mg) proporcionó el compuesto del título (113 mg).

Análisis elemental para C₃₉H₃₇N₅O₅SF₂

Calc.: C, 64,54; H, 5,14; N, 9,65.

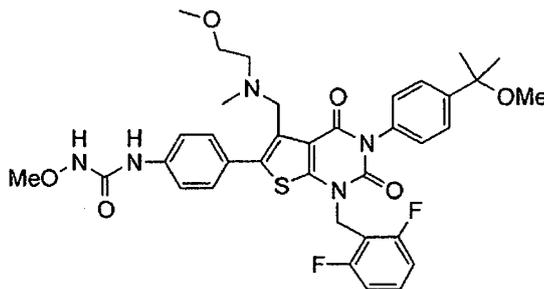
Encontrado: C, 64,46; H, 5,05; N, 9,70.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,62 (6H, s), 1,77 (1H, s), 2,05 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,14-7,38 (9H, m), 7,55 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,62 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz).

5 IR (KBr): 1713, 1669, 1590, 1530, 1470 cm⁻¹.

Ejemplo 51 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(4-(1-metoxi-1-metiletil)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (364 mg), cianofosfato de dietilo (136 μl), 4-(1-metoxi-1-metiletil)anilina (149 mg) y N-etildisopropilamina (171 μl) proporcionó una amida en bruto (292 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de etanol (19 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (146 mg) proporcionó el compuesto del título (146 mg).

15 Análisis elemental para C₃₆H₃₉N₅O₆SF₂

Calc.: C, 61,09; H, 5,55; N, 9,89.

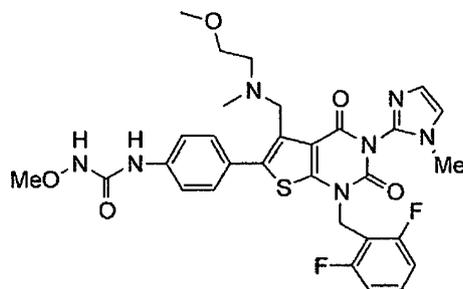
Encontrado: C, 60,97; H, 5,54; N, 9,92.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,55 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,11 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,82 (3H, s), 3,83 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,16 (1H, s), 7,24-7,36 (4H, m), 7,51-7,63 (6H, m).

IR (KBr): 1715, 1674, 1590, 1532, 1464, 1327 cm⁻¹.

Ejemplo 52

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



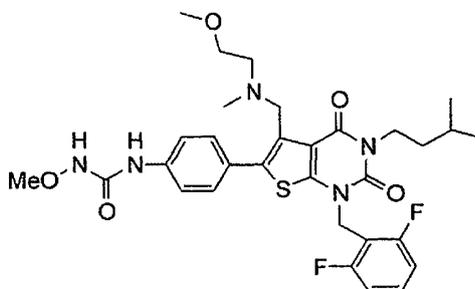
25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (228 μl), hidrocloreuro de 2-amino-1-metil-1H-imidazol (214 mg) y N-etildisopropilamina (586 μl) proporcionó una amida en bruto (48 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (3,3 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (25 mg) proporcionó el compuesto del título (17 mg).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,15 (3H, s), 2,61 (2H, dt, J = 1,8 Hz, 6,90 Hz), 3,27 (3H, s), 3,40 (2H, dt, J = 1,8 Hz, 6,0 Hz), 3,53 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,80 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,12 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,57 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,28 (1H, s), 7,25-7,34 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, s).

IR (KBr): 1725, 1682, 1590, 1530, 1470 cm^{-1} .

Ejemplo 53 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(3-metilbutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



5

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (228 μl), isoamilamina (139 mg) y N-etildiisopropilamina (310 μl) proporcionó una amida en bruto (102 mg). Además, la agitación con metanol (7 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (55 mg) a 55 °C durante 20 horas y el tratamiento similar proporcionaron el compuesto del título (80 mg).

10

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{SF}_2$

Calc.: C, 59,13; H, 5,92; N, 11,12.

Encontrado: C, 58,97; H, 5,99; N, 10,90.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0,98 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,52-1,58 (2H, m), 1,64-1,71 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,30 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,81 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,04-4,09 (2H, m), 5,33 (2H, s), 6,90 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,17 (1H, s), 7,24-7,35 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, s).

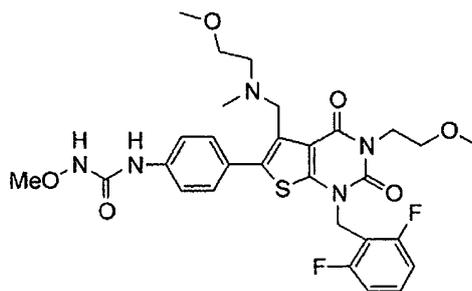
15

IR (KBr): 2959, 1705, 1659, 1590, 1531, 1472 cm^{-1} .

Ejemplo 54 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-metoxietil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

20



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (228 μl), 2-metoxietilamina (120 mg) y N-etildiisopropilamina (310 μl) proporcionó una amida en bruto (266 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (19,6 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (152 mg) proporcionó el compuesto del título (140 mg).

25

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6\text{SF}_2$

Calc.: C, 56,39; H, 5,39; N, 11,34.

Encontrado: C, 56,40; H, 5,35; N, 11,15.

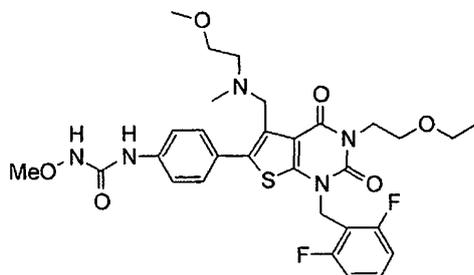
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,14 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,30 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,66 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,81 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,30 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,33 (2H, s), 6,90 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,15 (1H, s), 7,24-7,34 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, m).

30

IR (KBr): 2936, 1705, 1663, 1590, 1532, 1472 cm^{-1} .

Ejemplo 55 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-etoxietil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (228 μ l), 2-etoxietilamina (143 mg) y N-etildiisopropilamina (310 μ l) proporcionó una amida en bruto (259 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (18,7 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (144 mg) proporcionó el compuesto del título (193 mg).

Análisis elemental para $C_{30}H_{35}N_5O_6SF_2$

- 10 Calc.: C, 57,04; H, 5,58; N, 11,09.

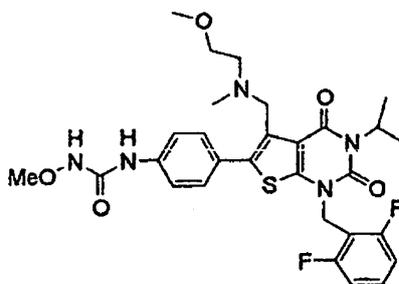
Encontrado: C, 57,01; H, 5,66; N, 10,93.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,15 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,14 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,30 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,54 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,69 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,84 (2H, s), 4,29 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,32 (2H, s), 6,89 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,17 (1H, s), 7,23-7,34 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, m).

- 15 IR (KBr): 2975, 1705, 1663, 1590, 1532, 1472 cm^{-1} .

Ejemplo 56 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-isopropil-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (228 μ l), isopropilamina (95 mg) y N-etildiisopropilamina (310 μ l) proporcionó una amida en bruto (306 mg). Además, la agitación con metanol (23,2 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (179 mg) a 60 $^{\circ}C$ durante 17 horas y el tratamiento similar proporcionaron el compuesto del título (192 mg).

- 25 Análisis elemental para $C_{29}H_{35}N_5O_5SF_2$

Calc.: C, 57,89; H, 5,53; N, 11,64.

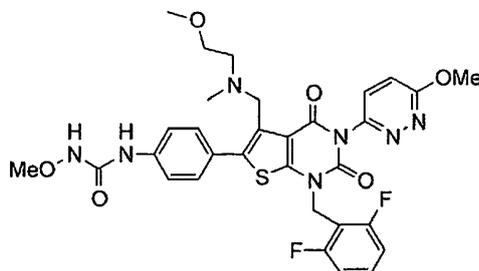
Encontrado: C, 57,98; H, 5,49; N, 11,72.

- 30 RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 1,52 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,13 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,31 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,82 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,31 (2H, s), 5,34 (1H, m), 6,90 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,16 (1H, s), 7,24-7,35 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, m).

IR (KBr): 2973, 1703, 1659, 1590, 1534, 1472 cm^{-1} .

Ejemplo 57

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



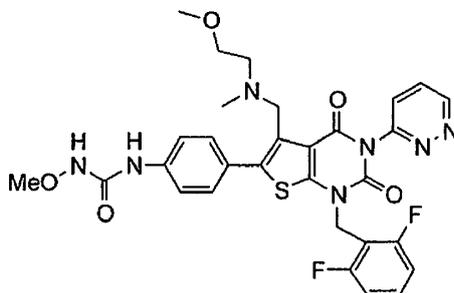
- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (455 mg), cianofosfato de dietilo (285 μ l), 3-amino-6-cloropiridina (243 mg) y N-etildiisopropilamina (388 μ l) proporcionó una amida en bruto (207 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (14,2 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (109 mg) proporcionó el compuesto del título (132 mg).

10 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 2,13 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,74 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 4,18 (3H, s), 5,32 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,24 (1H, s), 7,29-7,35 (1H, m), 7,41 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, s).

IR (KBr): 2936, 1717, 1674, 1591, 1530, 1460 cm⁻¹.

Ejemplo 58

- 15 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(3-piridazinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



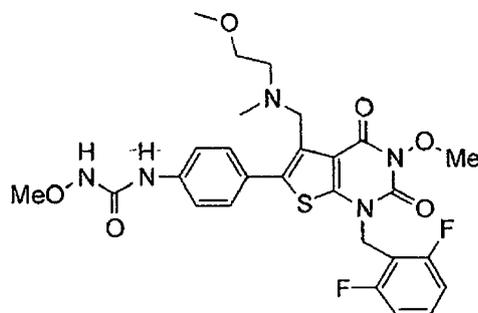
- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (364 mg), cianofosfato de dietilo (182 μ l), hidrocloreuro de 3-aminopiridazina (158 mg) y N-etildiisopropilamina (414 μ l) proporcionó una amida en bruto (55 mg). Además, la reacción similar mediante el uso de metanol (4 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (30 mg) proporcionó el compuesto del título (15 mg).

RMN 1 H (CDCl₃) δ : 2,12 (3H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,26 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,78 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 5,34 (2H, s a), 6,93 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, s), 7,29-7,37 (1H, m), 7,53-7,61 (5H, m), 7,67 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 8,4 Hz), 9,28 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 4,8 Hz).

- 25 IR (KBr): 2936, 1717, 1674, 1590, 1530, 1470 cm⁻¹.

Ejemplo 59 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



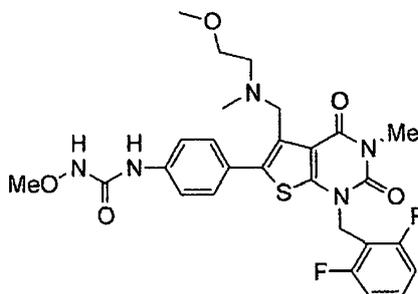
- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (607 mg), cianofosfato de dietilo (304 μ l), hidrocloreuro de o-metilhidroxilamina (334 mg) y N-etildisopropilamina (1,04 ml) proporcionó un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de aminopropil sílice (Fuji Silysia Chemical) para obtener el compuesto del título (283 mg).

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,14 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (3H, s), 3,47 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,82 (3H, s), 3,83 (2H, s), 4,06 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,20 (1H, s), 7,29-7,35 (1H, m), 7,55 (4H, s), 7,63 (1H, s).

IR (KBr): 1725, 1684, 1590, 1530, 1472 cm^{-1} .

Ejemplo 60 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



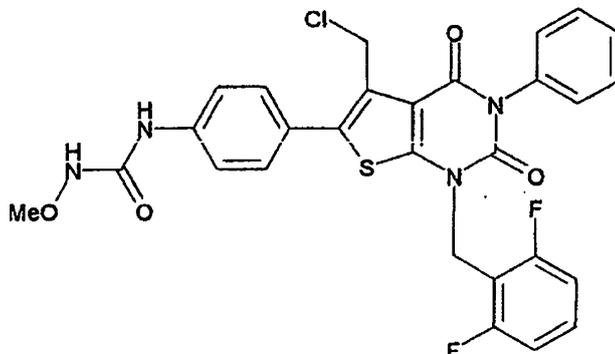
- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 40 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (607 mg), cianofosfato de dietilo (304 μ l), hidrocloreuro de metilamina (270 mg) y N-etildisopropilamina (1,04 ml) proporcionó una amida en bruto (133 mg). Además, la agitación con metanol (9,1 ml) y una solución de metóxido sódico al 28% en metanol (70 mg) a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 17 horas y el tratamiento similar
- 20 proporcionó el compuesto del título (83 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,31 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,48 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,82 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,17 (1H, s), 7,25-7,35 (1H, m), 7,55 (4H, s), 7,62 (1H, s).

IR (KBr): 1705, 1661, 1590, 1532, 1472 cm^{-1} .

Ejemplo de Referencia 18

Producción de N-(4-(5-clorometil-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



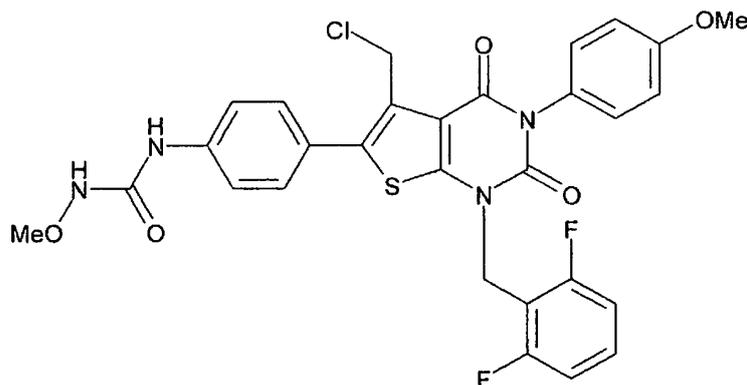
- 5 En una solución de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil]-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (7,7 g, 11,53 mmol) en THF (200 ml) que se enfrió con un baño de hielo seco-acetona se añadió cloroformiato de α -cloroetilo (1,7 ml, 11,64 mmol). La temperatura de la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; acetato de etilo/cloroformo; de 1/4 a 1/3) y se recristalizó en cloroformo/éter dietílico, mediante lo cual se obtuvo el compuesto del título (5,66 g, 84%) en forma de unos cristales de color blanco.

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,83 (3H, s), 4,84 (2H, s), 5,27 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,23-7,35 (4H, m), 7,41-7,66 (8H, m).

Ejemplo de Referencia 19

Producción de N-(4-(5-clorometil-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(4-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

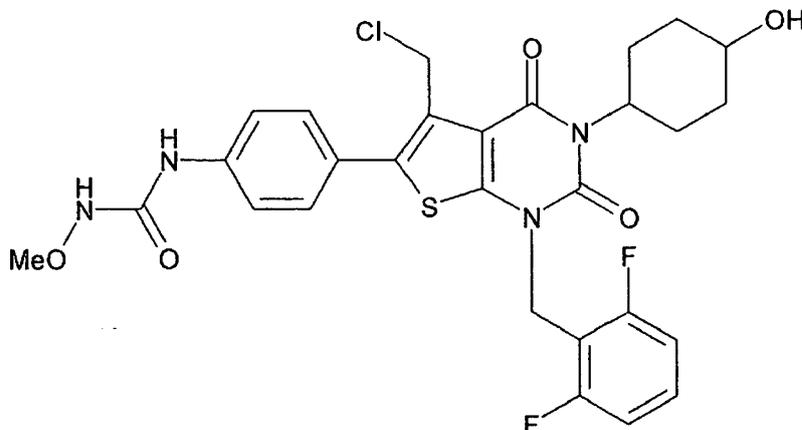


- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-(N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil)amino-5-(4-(3-metoxiureido)fenil)tieno-3-carboxílico (5,0 g, 7,83 mmol) y p-anisidina (1,93 g, 15,65 mmol) proporcionó N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (3,39 g, 62%) en forma de unos sólidos de color blanco. La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 18 mediante el uso del
- 25 compuesto (80 mg, 0,11 mmol) proporcionó el compuesto del título (50 mg, 74%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,00 (2H, d, J = 10,2 Hz), 7,18-7,35 (3H, m), 7,48-7,65 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 20

Producción de N-(4-(5-clorometil-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(4-hidroxiciclohexil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

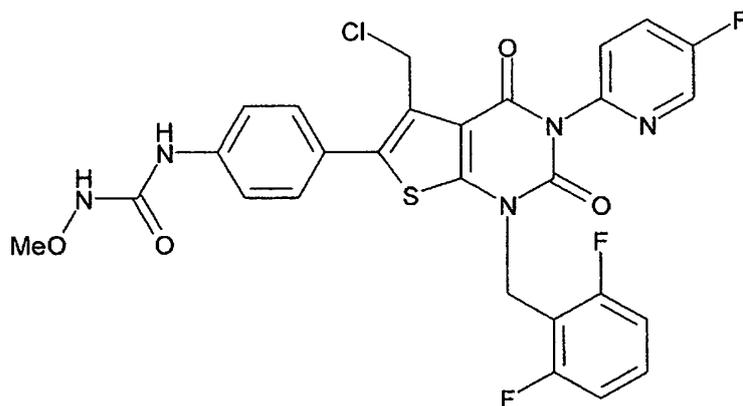


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-(N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil)amino-5-(4-(3-metoxiureido)fenil)tiofeno-3-carboxílico (10,0 g, 15,65 mmol) y 4-aminociclohexanol (3,61 g, 31,30 mmol) proporcionó N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (5,20 g, 48%) en forma de unos cristales de color blanco. La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 18 mediante el uso del compuesto (500 mg, 0,72 mmol) proporcionó el compuesto del título (180 mg, 41%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,41-1,55 (2H, m), 1,71 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,07 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,63 (2H, c, J = 11,1 Hz), 3,70-3,82 (4H, m), 4,84 (2H, s), 4,90-5,06 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,13 (1H, s), 7,25-7,33 (1H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,63 (1H, s).

15 Ejemplo de Referencia 21

Producción de N-(4-(5-clorometil-1-(2,6-difluorobencil)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

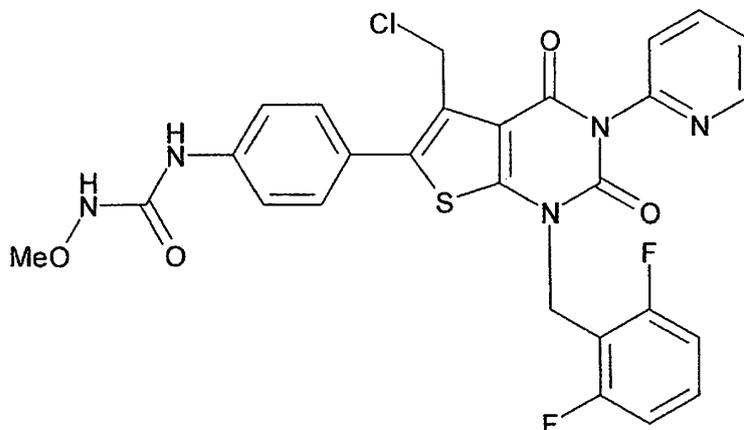


- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-(N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil)amino-5-(4-(3-metoxiureido)fenil)tiofeno-3-carboxílico (10,0 g, 15,65 mmol) y 2-amino-5-fluoropiridina (3,51 g, 31,30 mmol) proporcionó N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (3,39 g, 32%) en forma de unos sólidos de color blanco. La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 18 mediante el uso del compuesto (1,0 g, 1,46 mmol) proporcionó el compuesto del título (560 mg, 64%) en forma de unos sólidos de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,83 (1H, s), 4,79 (2H, a), 5,34 (2H, a), 6,93 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, s), 7,29-7,40 (2H, m), 7,50-7,65 (5H, m), 8,51 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 22

Producción de N-(4-(5-clorometil-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

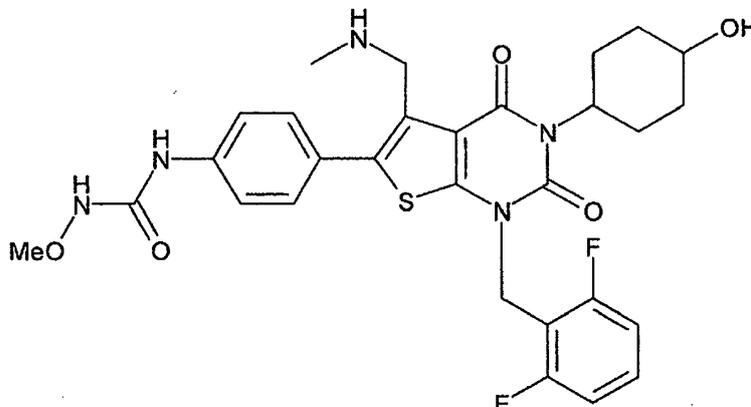


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 18 mediante el uso del compuesto (500 mg, 0,75 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 proporcionó el compuesto del título (270 mg, 62%) en forma de unos sólidos de color blanco.

RMN ^1H (DMDO- d_6) δ 3,63 (3H, s), 4,85 (2H, s), 5,10-5,24 (2H, a), 7,13 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,41-7,54 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,30 (1H, s), 8,59-8,61 (1H, m), 9,14 (1H, s), 9,66 (1H, s).

10 Ejemplo de Referencia 23

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-5-(metilamino)metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

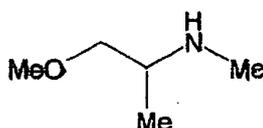


- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso de la N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (5,20 g, 48%) obtenida en el Ejemplo de Referencia 20 proporcionó el compuesto del título (5,20 g, 48%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (DMDO- d_6) δ 3,63 (3H, s), 4,85 (2H, s), 5,10-5,24 (2H, a), 7,13 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,41-7,54 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,30 (1H, s), 8,59-8,61 (1H, m), 9,14 (1H, s), 9,66 (1H, s).

20 Ejemplo de Referencia 24

Producción de N-(2-metoxi-1-metiletil)-N-metilamina



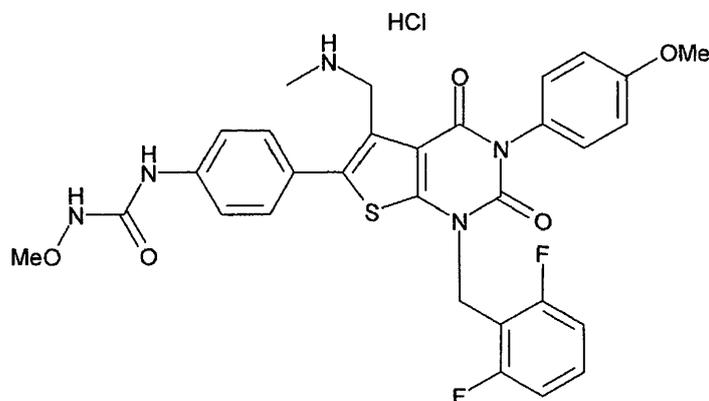
Una mezcla de una solución de metoxiacetona (2,92 g, 33,14 mmol) y metilamina 2,0 M en THF (100 ml, 200,0

mmol) y una solución de ácido acético (0,5 ml) en THF (100 ml) se agitó con refrigeración en hielo durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (14,05 g, 66,28 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla de reacción se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), acetato de etilo acetato de etilo (100 ml) y cloruro de benciloxycarbonilo (8,48 g, 49,71 mmol), sucesivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano; de 6/1 a 4/1) para obtener un líquido incoloro (4,24 g, 54%). Una solución mixta del líquido incoloro (0,94 g, 3,96 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (94 mg) en etanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, y se sometió a filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (220 mg, 54%) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,15 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,50 (3H, s), 2,90-2,99 (1H, m), 3,29-3,44 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 25

15 Producción de hidrocloreto de N-(4-(5-metilaminometil-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(4-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metoksiurea

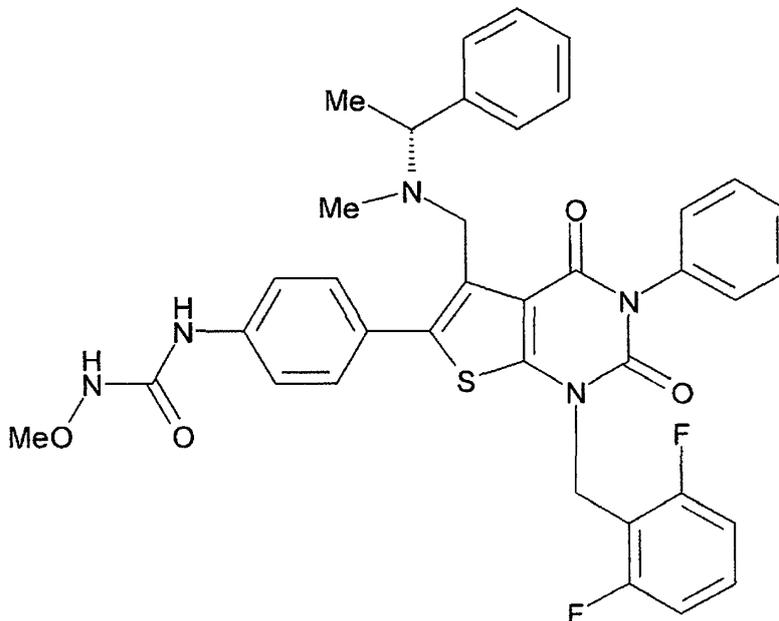


Una solución mixta de la N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea (2,0 g, 2,87 mmol) sintetizada en el Ejemplo de Referencia 19, paladio al 10% sobre carbono (200 mg) y ácido clorhídrico 1 N (3 ml) en etanol (40 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se sometió a filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título (1,77 g, 96%) en forma de unos polvos de color blanco.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,73 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,00-4,18 (2H, a), 5,35 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,90-7,08 (4H, m), 7,20-7,38 (5H, m), 7,61 (4H, s), 7,77 (1H, s), 7,95 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 26

Producción de N-(4-(5-(((1R)-1-feniletil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



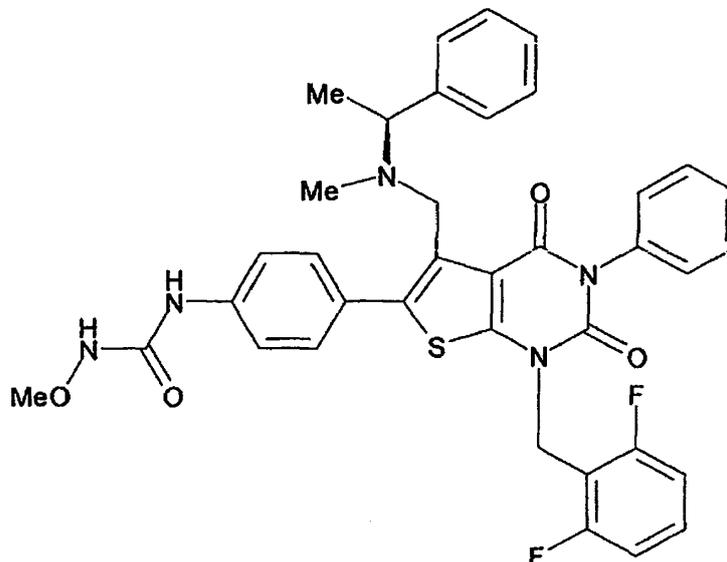
- 5 Una solución del compuesto (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18, (R)-(+)-N- α -dimetilbencilamina (28 mg, 0,21 mmol) y N-etildiisopropilamina (29 mg, 0,22 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: de acetato de etilo/cloroformo (2/3) a cloroformo/metanol (20/1)) y se recristalizó en cloroformo/éter dietílico para obtener el compuesto del título (58 mg, 50%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,89 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,82-3,87 (1H, m), 3,91 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,35 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,14-7,30 (9H, m), 7,43-7,61 (8H, m).

- 15 P.f. 192-193 °C.

Ejemplo de Referencia 27

Producción de N-(4-(5-((metil((1S)-1-feniletil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea



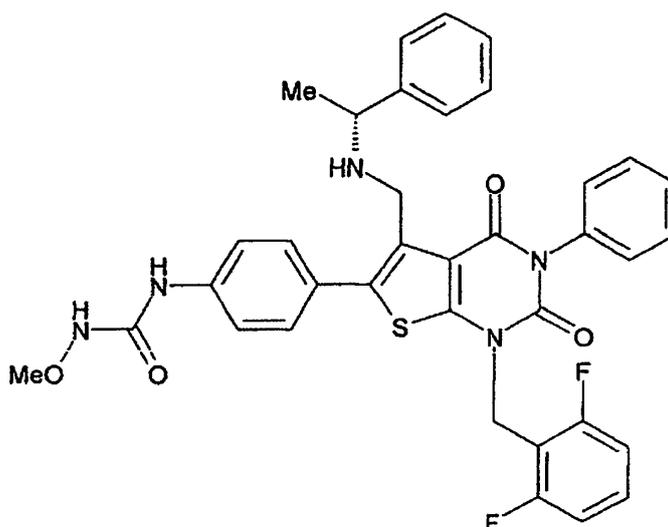
- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 y (S)-(-)-N- α -dimetilbencilamina (28 mg, 0,21 mmol) proporcionó el compuesto del título (61 mg, 53%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,89 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,82-3,90 (1H, m), 3,91 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,35 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,19-7,30 (9H, m), 7,43-7,61 (8H, m).

- 10 P.f. 191-192 °C.

Ejemplo de Referencia 28

Producción de N-(4-(5-(((1R)-1-feniletil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea



- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 y (R)-(+)-1-feniletilamina (25 mg, 0,21 mmol) proporcionó el compuesto del título (56 mg, 49%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,32 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,59 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,65-3,82 (5H, m), 5,25-5,46 (2H, AB), 6,90 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,11-7,59 (13H, m).

Análisis elemental para $C_{36}H_{31}F_2N_5O_4S \cdot 0,2H_2O$

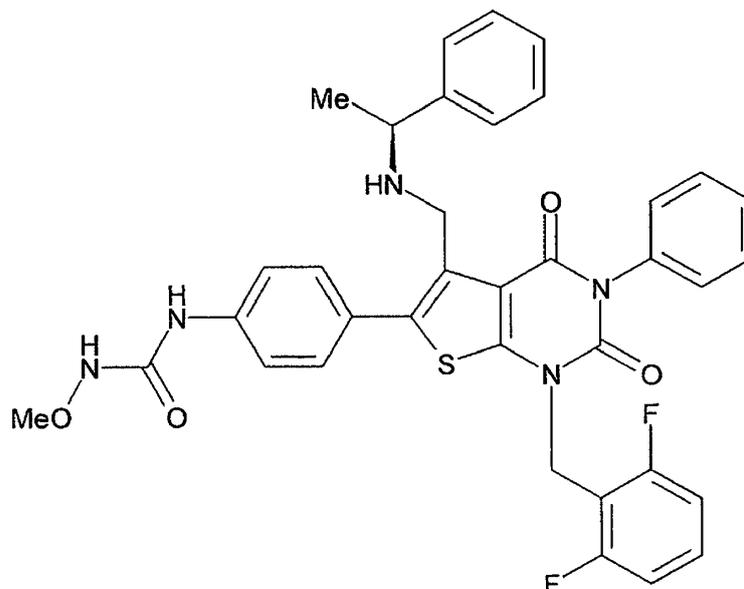
Calc.: C, 64,41; H, 4,71; N, 10,43.

Encontrado: C, 64,29; H, 4,64; N, 10,46.

P.f. 180-182 °C.

5 Ejemplo de Referencia 29

Producción de N-(4-(5-(((1S)-1-feniletilamino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil])-N'-metoxiurea



- 10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 y (S)-(-)-1-feniletilamina (25 mg, 0,21 mmol) proporcionó el compuesto del título (56 mg, 49%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,31 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,58 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,72-3,82 (5H, m), 5,24-5,46 (2H, AB), 6,90 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, s), 7,16-7,37 (8H, m), 7,43-7,56 (4H, m).

Análisis elemental para $C_{36}H_{31}F_2N_5O_4S$

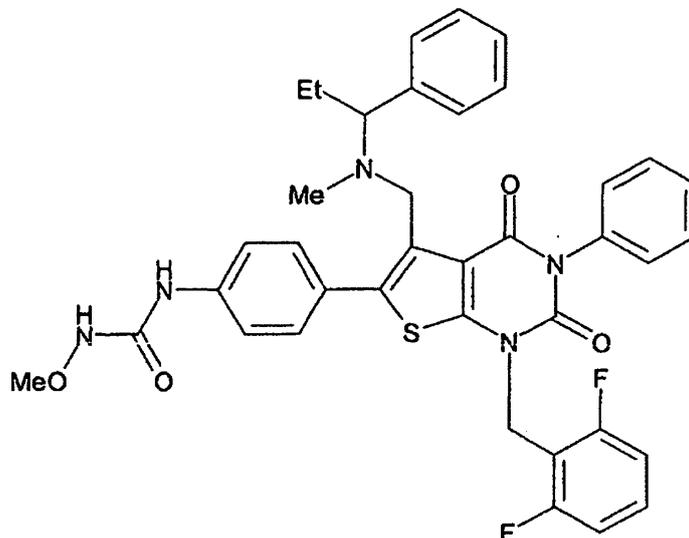
- 15 Calc.: C, 64,76; H, 4,68; N, 10,49.

Encontrado: C, 64,46; H, 4,57; N, 10,60.

P.f. 182-185 °C.

Ejemplo de Referencia 30

Producción de N-(4-(5-((metil(1-fenilpropil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 Con refrigeración en hielo, a una solución de 1-fenil-1-propanol (1,0 g, 7,34 mmol) y N-etildisopropilamina (1,42 g, 11,01 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (690 μ l, 8,18 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano: 5/1) para obtener 1-cloro-1-fenilpropano (610 mg, 54%) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

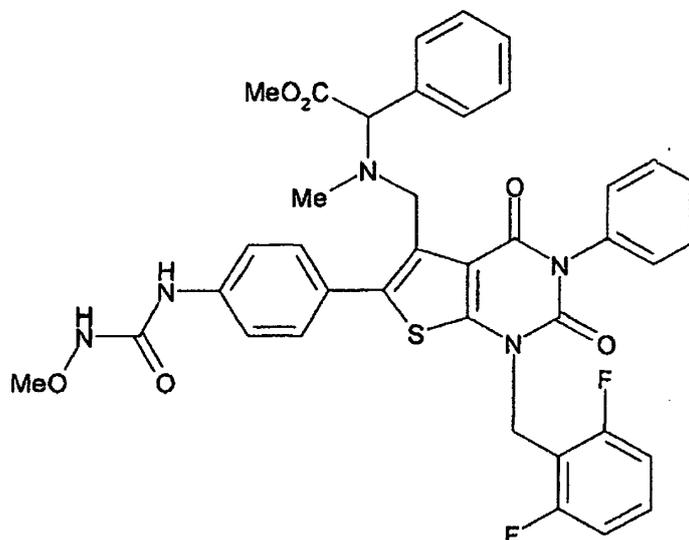
La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 y el 1-cloro-1-fenilpropano (32 mg, 0,21 mmol) obtenido anteriormente proporcionó el compuesto del título (45 mg, 38%) en forma de unos cristales de color blanco.

- 15 RMN 1 H (CDCl₃) δ 0,67 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,63-1,91 (5H, m), 3,52-3,57 (1H, m), 3,73-3,93 (5H, m), 3,91 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,35 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,08-7,34 (8H, m), 7,41-7,55 (8H, m), 7,64 (1H, s).

P.f. 171-172 °C.

Ejemplo de Referencia 31

- 20 Producción de éster de metilo del ácido (((1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(((metoxiamino)carbonil)amino)fenil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-5-il)metil)(metil)amino)(fenil)acético



ES 2 410 814 T3

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 20 mediante el uso del compuesto (150 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 y acetato de α -bromofenilmetilo (71 mg, 0,31 mmol) proporcionó el compuesto del título (73 mg, 39%) en forma de unos cristales de color blanco.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,08 (3H, s), 3,54 (32H, s), 3,79 (3H, s), 3,89-4,20 (2H, AB), 4,67 (1H, s), 5,35 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,22-7,37 (6H, m), 7,44-7,56 (7H, m) 7,71 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$

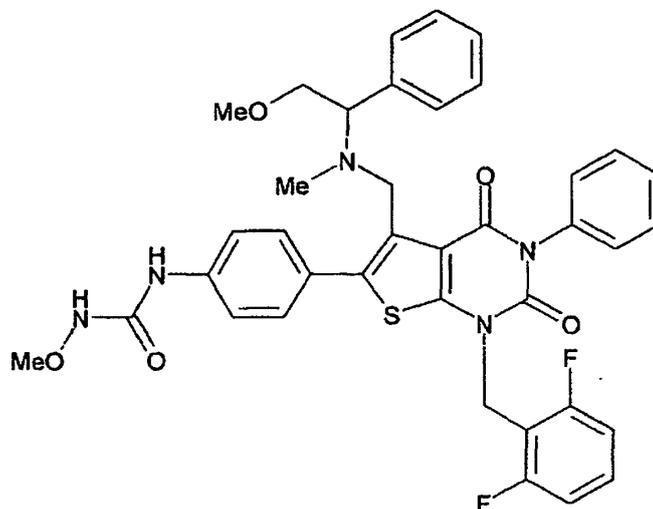
Calc.: C, 62,89; H, 4,58; N, 9,65.

Encontrado: C, 62,70; H, 4,61; N, 9,78.

P.f. 147-149 °C.

10 Ejemplo de Referencia 32

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((2-metoxi-1-feniletíl(metil)amino)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



15 Una solución de metilfenetiléter (1,0 g, 7,34 mmol), NBS (1,96 g, 11,01 mmol) y AIBN (240 mg, 1,47 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener un 2-metoxi-1-fenilbromoetano en bruto (1,33 g, 84%) en forma de un líquido de color pardo.

20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 14 mediante el uso del compuesto (200 mg, 0,34 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 y el bromuro en bruto (50 mg) obtenido anteriormente proporcionó el compuesto del título (42 mg, 18%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,97 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,55-3,61 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,86-3,96 (3H, m), 4,67 (1H, s), 5,36 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,14-7,31 (8H, m), 7,33-7,56 (8H, m), 7,63 (1H, s).

Análisis elemental para $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$

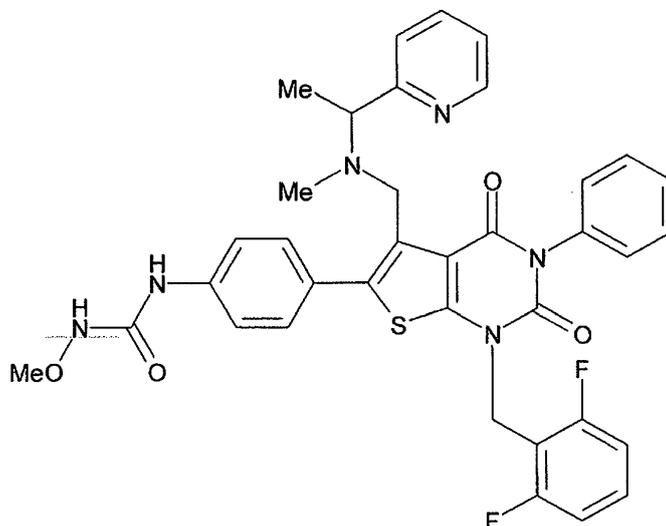
25 Calc.: C, 63,80; H, 4,99; N, 9,79.

Encontrado: C, 63,64; H, 4,95; N, 9,89.

P.f. 169-172 °C.

Ejemplo de Referencia 33

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(1-piridin-2-ilet)amino)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 Una solución de 2-etilpiridina (10,0 g, 93,34 mmol), N-bromosuccinimida (17,44 g, 98,00 mmol) y azobisisobutironitrilo (1,53 g, 9,33 mmol) en tetracloruro de carbono (300 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se sometió a filtración. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un bromuro (15,68 g, 90%) en forma de un líquido de color amarillo pálido.

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 14 mediante el uso del compuesto (160 mg, 0,26 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 y el bromuro anterior (62 mg, 0,33 mmol) obtenido anteriormente proporcionó el compuesto del título (133 mg, 75%) en forma de unos cristales de color blanco.

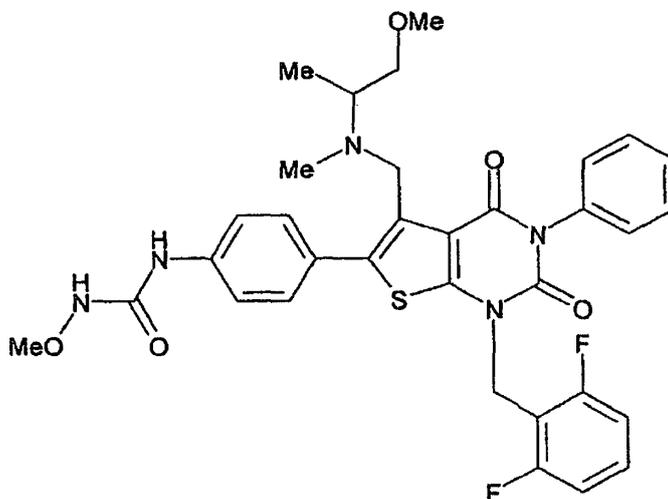
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,92 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,04 (1H, c, J = 6,6 Hz), 5,35 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,02-7,06 (1H, m), 7,24-7,30 (4H, m), 7,40-7,54 (8H, m), 7,65 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 5,7 Hz).

P.f. 146-148 °C.

- 20 El compuesto del título (40 mg) se resolvió ópticamente por HPLC preparativa mediante el uso de CHIRALPAK AD (D.I. 50 mm × 500 mml), en la que la fase móvil es hexano/2-propanol (= 3/2), para obtener 19 mg de un isómero óptico que tiene un tiempo de retención de 25 minutos (99,9% de ee) y 19 mg de otro isómero que tiene un tiempo de retención de 29 minutos (99,0% de ee) en un análisis usando CHIRALPAK AD (D.I. 4,6 mm × 250 mml), siendo ambos unos polvos de color blanco.

Ejemplo de Referencia 34

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxi-1-metiletil)metilamino)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 y el compuesto (21 mg, 0,21 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 proporcionó el compuesto del título (24 mg, 21%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,90 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,04 (3H, s), 3,06-3,16 (2H, m), 3,26 (3H, s), 3,40-3,46 (1H, m), 3,51-3,98 (4H, m), 5,35 (2H, s), 6,90 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, s), 7,25-7,32 (5H, m), 7,39-7,60 (6H, m).

- 10 Análisis elemental para C₃₃H₃₃F₂N₅O₅S · 0,3H₂O

Calc.: C, 60,50; H, 5,17; N, 10,69.

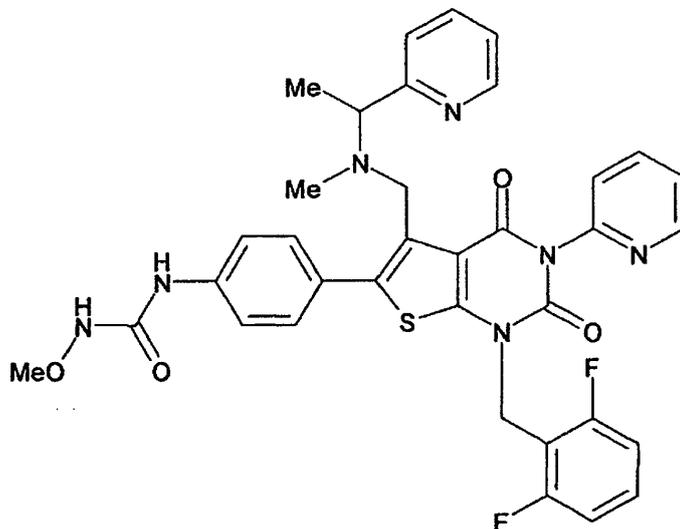
Encontrado: C, 60,28; H, 5,21; N, 10,53.

P.f. 154-155 °C.

- 15 El compuesto del título (48 mg) se resolvió ópticamente por HPLC preparativa mediante el uso CHIRALPAK AD (D.I. 50 mm × 500 mm), en la que la fase móvil es hexano/2-propanol (65/35), para obtener 22 mg de un isómero óptico que tiene un tiempo de retención de 49 minutos (99,0% de ee) y 21 mg de otro isómero óptico que tiene un tiempo de retención de 54 minutos (99,0% de ee) en un análisis usando CHIRALPAK OD (D.I. 4,6 mm × 250 mm), siendo ambos unos polvos de color blanco.

Ejemplo de Referencia 35

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((metil(1-piridin-2-ilet)amino)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 33 mediante el uso del compuesto (100 mg, 0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14 proporcionó el compuesto del título (31 mg, 27%) en forma de unos cristales de color blanco.

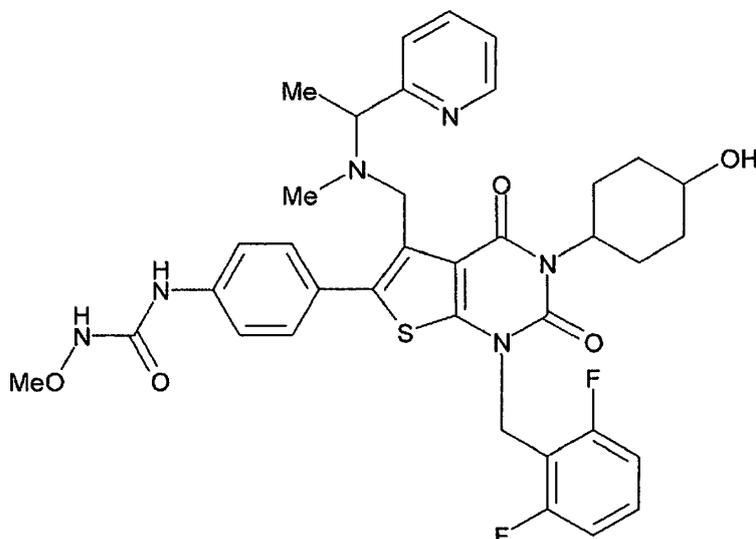
10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,92 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,98-4,10 (3H, m), 5,33 (2H, s a), 6,90 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,01-7,06 (1H, m), 7,23-7,42 (5H, m), 7,49-7,56 (4H, m) 7,65 (1H, s), 7,90 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,68 (1H, d, J = 5,7 Hz).

P.f. 143-144 °C.

15 El compuesto del título (20 mg) se resolvió ópticamente por HPLC preparativa mediante el uso CHIRALPAK AD (D.I. 50 mm × 500 mml), en la que la fase móvil es hexano/2-propanol (1/1), para obtener 10 mg de un isómero óptico que tiene un tiempo de retención de 23 minutos (99,9% de ee) y 11 mg de otro isómero que tiene un tiempo de retención de 28 minutos (99,2% de ee) en un análisis usando CHIRALPAK AD (D.I. 4,6 mm × 250 mml), cada uno de los cuales es una sustancia aceitosa incolora.

Ejemplo de Referencia 36

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-5-((metil(1-piridin-2-ilet)amino)metil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



20

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 33 mediante el uso del compuesto (100 mg,

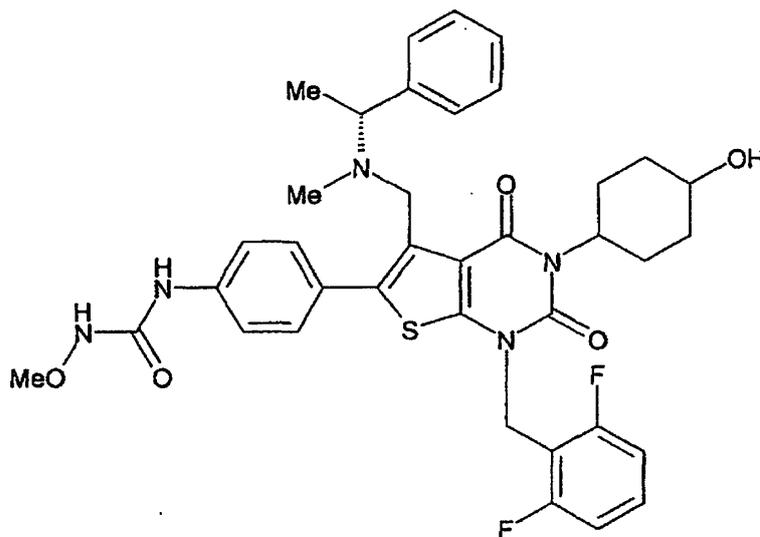
0,17 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 proporcionó el compuesto del título (17 mg, 14%) en forma de unos cristales de color blanco.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,35 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,43-1,54 (2H, m), 1,91 (3H, s), 2,09 (2H, d, J = 12,3 Hz), 2,65 (2H, c, J = 12,8 Hz), 3,73-3,81 (4H, m), 3,98-4,13 (3H, m), 4,60 (1H, t, J = 12,0 Hz), 5,28 (2H, s a), 6,88 (2H, t, J = 8,1 Hz), 6,89-7,08 (1H, m), 7,22-7,31 (3H, m), 7,40-7,54 (4H, m) 7,62 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 4,89 Hz).

P.f. 144-145 °C.

Ejemplo de Referencia 37

Producción de N-(4-(5-(((1R)-1-feniletilamino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



10

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (180 mg, 0,30 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20 proporcionó el compuesto del título (77 mg, 37%) en forma de unos cristales de color blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,43-1,57 (2H, m), 1,71 (2H, d, J = 9,9 Hz), 1,88 (3H, s), 2,04-2,15 (2H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 3,70-3,93 (7H, m), 4,90-5,10 (1H, m), 5,28 (2H, s), 6,89 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,11-7,30 (8H, m), 7,51 (3H, s), 7,60 (1H, s).

Análisis elemental para C₃₇H₃₉F₂N₅O₅S · 1,5H₂O

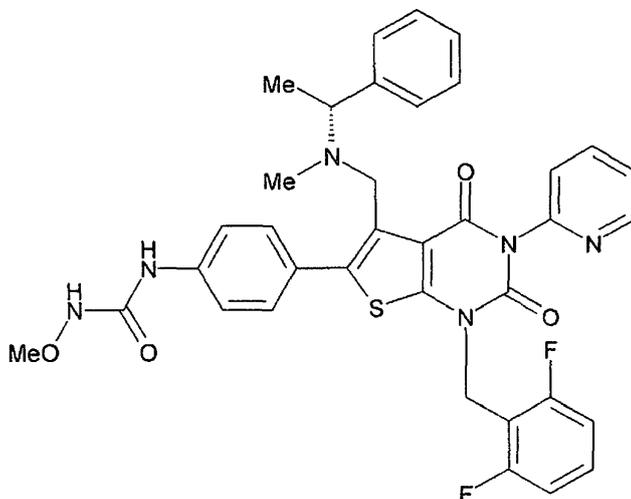
Calc.: C, 60,81; H, 5,79; N, 9,58.

Encontrado: C, 60,77; H, 5,72; N, 9,41.

20 P.f. 137-138 °C.

Ejemplo de Referencia 38

Producción de N-(4-(5-((metil((1R)-1-feniletil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-piridin-2-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (270 mg, 0,46 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 proporcionó el compuesto del título (178 mg, 57%) en forma de unos cristales de color blanco.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,91 (3H, s), 2,04-2,15 (2H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 3,75-4,00 (4H, m), 5,30 (2H, s a), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,13-7,42 (10H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,70 (1H, d, J = 4,8 Hz).

Análisis elemental para C₃₆H₃₂F₂N₆O₄S · 0,5H₂O

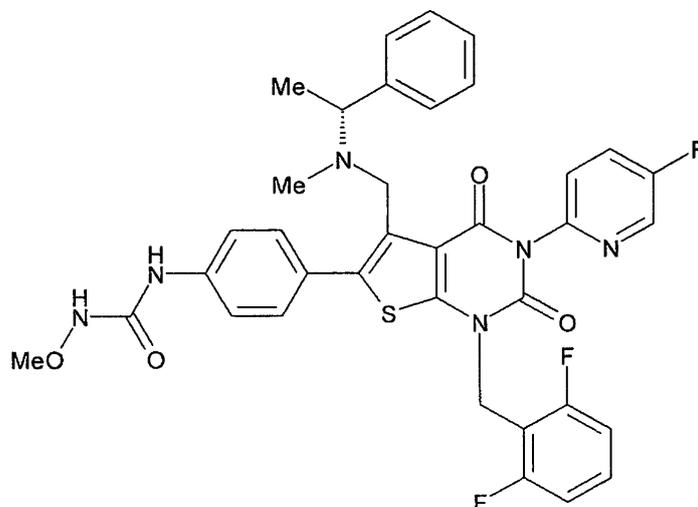
Calc.: C, 62,51; H, 4,81; N, 12,15.

Encontrado: C, 62,34; H, 4,71; N, 12,12.

P.f. 168-170 °C.

15 Ejemplo de Referencia 39

Producción de N-(4-(5-((metil((1R)-1-feniletil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(5-fluoropiridin-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (280 mg, 0,46 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 proporcionó el compuesto del título (187 mg, 58%) en forma de unos cristales de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,27 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,90 (3H, s), 3,78-3,99 (5H, m), 5,33 (2H, s a), 6,91 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,12-7,38 (9H, m), 7,51-7,63 (5H, m), 8,52 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$

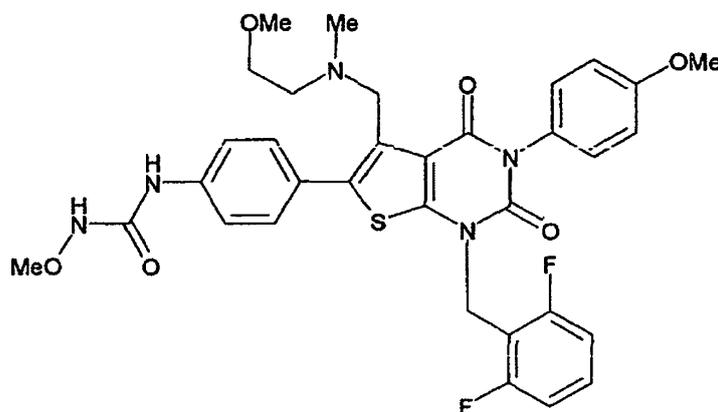
Calc.: C, 61,39; H, 4,49; N, 11,93.

5 Encontrado: C, 61,22; H, 4,56; N, 11,96.

P.f. 128-130 °C.

Ejemplo de Referencia 40

Producción de N-(4-(5-(((2-metoxietil)metilamino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(4-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



10

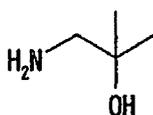
La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto (800 mg, 1,24 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 y 2-bromoetiléter (207 mg, 1,49 mmol) proporcionó el compuesto del título (407 mg, 58%) en forma de unos sólidos de color blanco.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,13 (3H, s), 2,64 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,27 (3H, s), 3,41 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,11 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,26-7,33 (3H, m), 7,53-7,70 (5H, m).

P.f. 181-184 °C

Ejemplo de Referencia 41

Producción de 1-amino-2-metil-2-propanol



20

25 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,85 g, 75 mmol) en éter dietílico (120 ml) se añadió gota a gota una solución de cianhidrina de acetona (4,73 g, 50 mmol) en éter dietílico (30 ml) con refrigeración en hielo. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al líquido de reacción se añadió gota a gota agua (2,85 ml), hidróxido sódico 1 N (2,85 ml) y agua (8,55 ml), sucesivamente. Las sustancias insolubles se retiran por filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (1,32 g, 30%) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,17 (6H, s), 2,60 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 42

Producción de terc-butil(3-etoxi-2,2-dimetilproxi)dimetilsilano



30

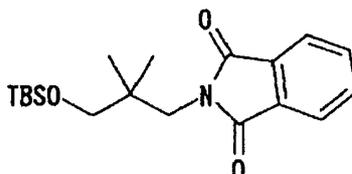
A una solución de 3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol (número de registro 117932-70-4) (2,18 g, 10 mmol) en THF (30 ml) se añadieron trietilamina (1,67 ml, 12 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,85 ml, 11 mmol)

con refrigeración en hielo. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió al líquido de reacción una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,98 g, cuant.) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 0,93 (6H, s), 2,98 (3H, s), 3,34 (9H, s), 4,00 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 43

Producción de 2-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2,2-dimetilpropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



- 10 A una solución del compuesto (2,96 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42 en DMF (10 ml) se añadió ftalimida potásica (1,85 g, 10 mmol). El líquido de reacción se agitó a 140 °C durante 30 horas, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; acetato de etilo/hexano = 1/10) para obtener el compuesto del título (2,79 g, 80%) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo pálido.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,01 (6H, s), 0,87 (9H, s), 0,93 (6H, s), 3,39 (2H, s), 3,61 (2H, s), 7,65-7,75 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 44

Producción de hidrocloreuro de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol



- 20 Una mezcla del compuesto (1,395 g, 4,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 43, ácido clorhídrico concentrado (10 ml), ácido acético (7 ml) y agua (10 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. El líquido de reacción se concentró y se añadió agua. El ácido ftálico precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo para obtener el compuesto del título (257,2 mg, 46%) en forma de unos cristales de color púrpura pálido.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃ + CD₃OD) δ: 2,91 (2H, s a), 3,38 (6H, s a), 3,52 (2H, s a).

Ejemplo de Referencia 45

Producción de [1-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metilciclopropil)metanol



- 30 A una solución de hidruro de litio y aluminio (9,34 g, 246 mmol) en THF (150 ml) se añadió gota a gota una solución de ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (25,95 g, 164,1 mmol) en THF (150 ml) con refrigeración en hielo. La solución se agitó a 0 °C durante 2 horas, y se añadieron lentamente a la solución agua (9,5 ml), solución acuosa al 15% de NaOH (9,5 ml) y agua (30 ml), sucesivamente. Las sustancias insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró para obtener ciclopropano-1,1-dimetilmetanol en forma de una sustancia aceitosa incolora.

- 35 A una solución de la sustancia aceitosa anterior en 1,2-dimetoxietano (150 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite, 6,56 g, 164 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al líquido de reacción se añadió gota a gota una solución de terc-butildiclorodimetilsilano (24,7 g, 164 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El líquido de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; acetato de etilo/hexano = 1/15-1/9) para obtener el compuesto del título (28,19 g, 79%) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

- 40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,07 (6H, s), 0,45-0,54 (4H, m), 0,91 (9H, s), 2,35 (1H, s a), 3,56 (2H, s), 3,61 (2H, s).

IR (puro) 3361, 2953, 2856, 1466, 1254, 1088, 1030, 837, 777 cm⁻¹.

Ejemplo de Referencia 46

Producción de terc-butil[[1-(etoximetil)ciclopropil]metoxi]dimetilsilano

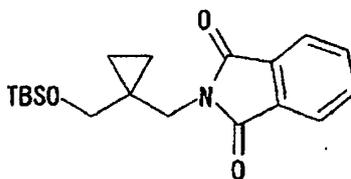


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 42 mediante el uso del compuesto (4,33 g, 20 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 45 proporcionó el compuesto del título (5,71 g, 97%) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,05 (6H, s), 0,55-0,65 (4H, m), 0,89 (9H, s), 3,01 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,17 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 47

Producción de 2-[[1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]ciclopropil]metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



- 10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 43 mediante el uso del compuesto (5,71 g, 19,39 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 46 proporcionó el compuesto del título (5,02 g, 75%) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: -0,07 (6H, s), 0,45-0,55 (2H, m), 0,65-0,75 (2H, m), 0,79 (9H, s), 3,53 (2H, s), 3,74 (2H, s), 7,65-7,75 (2H, m), 7,80-7,90 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 48

Producción de 1-[1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil]ciclopropil]metanamina

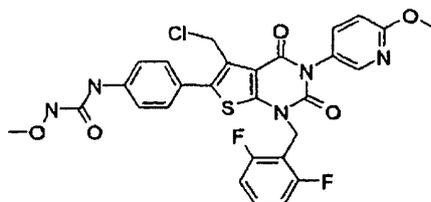


- 20 A una solución del compuesto (2,0 g, 5,79 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 en etanol (20 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (0,42 ml, 8,68 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Las sustancias insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se distribuyó entre acetato de etilo y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener el compuesto del título (1,15 g, 92%) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo pálido.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,0-0,1 (6H, m), 0,3-0,4 (4H, m), 0,85 (9H, s), 2,61 (2H, s), 3,49 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 49

Producción de N-(4-(5-clorometil-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(6-metoxi-3-piridinil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

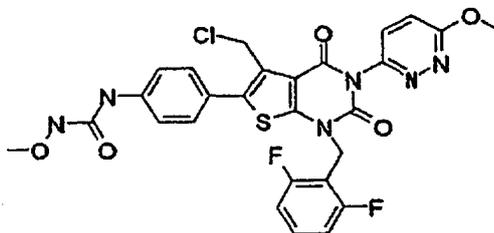


- 30 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 18 mediante el uso de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (49,3 mg, 0,074 mmol) proporcionó el compuesto del título (44,1 mg, cuant.) en forma de unos polvos de color blanco.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,83 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,13 (1H, s), 7,25-7,35 (1H, m), 7,5-7,6 (3H, m), 7,52 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (1H, s), 8,1-8,15 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 50

Producción de N-(4-(5-clorometil-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(6-metoxi-3-piridazinil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

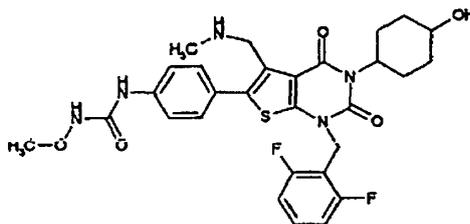


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 18 mediante el uso de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (1,34 g, 2 mmol) proporcionó el compuesto del título (888,5 mg, 71%) en forma de unos polvos de color amarillo pálido.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,83 (3H, s), 4,19 (3H, s), 4,7-4,9 (2H, m a), 5,3-5,45 (2H, m), 6,93 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 51

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-5-((metilamino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

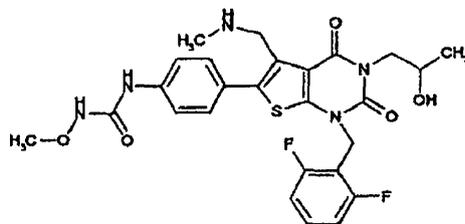


- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso del compuesto (1,75 g, 2,54 mmol) obtenido en el Ejemplo 69 que se describe posteriormente proporcionó el compuesto del título (1,60 g, cuant.) en forma de unos cristales incoloros.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,4-1,9 (3H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,5-2,75 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,7-3,85 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,9-5,1 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,90 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,2-7,35 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 52

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxipropil)-5-((metilamino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

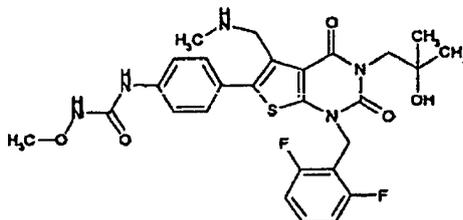


- 25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso del compuesto (360 mg, 0,554 mmol) obtenido en el Ejemplo 72 que se describe posteriormente proporcionó el compuesto del título (281 mg, 91%) en forma de unos polvos de color blanco.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,39 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,1-4,25 (3H, m), 5,34 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 53

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-((metilamino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea

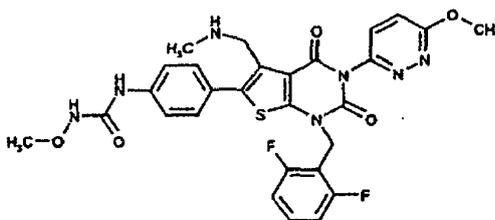


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso del compuesto (310 mg, 0,467 mmol) obtenido en el Ejemplo 73 que se describe posteriormente proporcionó el compuesto del título (241 mg, 90%) en forma de unos polvos de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,88 (1H, s a), 4,26 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, s).

10 Ejemplo de Referencia 54

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-5-((metilamino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea

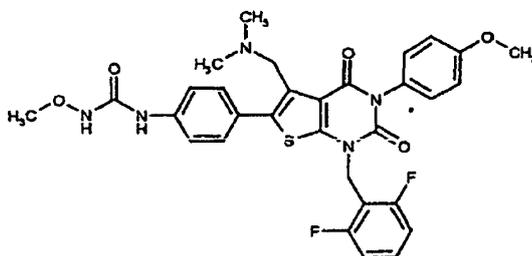


- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso del compuesto (320 mg, 0,457 mmol) obtenido en el Ejemplo 77 que se describe posteriormente proporcionó el compuesto del título (138 mg, 50%) en forma de unos polvos de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,34 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,19 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,14 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,25-7,5 (5H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 55

- 20 Producción de N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-[(dimetilamino)metil]-3-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-N'-metoksiurea

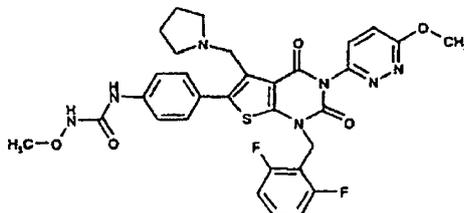


- 25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (130 mg, 0,192 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 que se describe posteriormente y una solución de dimetilamina en THF (0,96 ml, 1,92 mmol) proporcionó el compuesto del título (43,4 mg, 36%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,14 (6H, s), 3,70 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,1-7,35 (4H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 56

Producción de N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-N'-metoxiurea

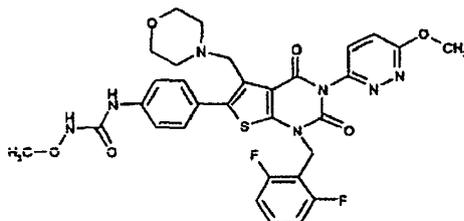


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (110 mg, 0,175 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 50 y pirrolidina (124 mg, 1,75 mmol) proporcionó el compuesto del título (68,1 mg, 60%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,5-1,7 (4H, m), 2,35-2,5 (4H, m), 3,82 (3H, s), 3,89 (2H, s a), 4,18 (3H, s), 5,34 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,2-7,35 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 7,64 (1H, s).

10 Ejemplo de Referencia 57

Producción de N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-(morfolin-4-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-N'-metoxiurea

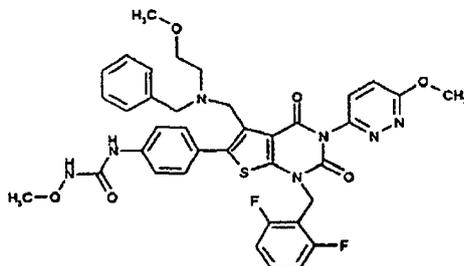


- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (110 mg, 0,175 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 50 y morfina (152 mg, 1,75 mmol) proporcionó el compuesto del título (78,0 mg, 67%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,35-2,5 (4H, m), 3,5-3,65 (4H, m), 3,76 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,19 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,5-7,7 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 58

- 20 Producción de N-(4-(5-(bencil(2-metoxietil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)-fenil)-N'-metoxiurea



- 25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (120 mg, 0,191 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 50 y N-bencil-N-(2-metoxietil)amina (316 mg, 1,91 mmol) proporcionó el compuesto del título (105,1 mg, 74%) en forma de unos polvos de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,67 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,18 (3H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,65 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,20 (3H, s), 5,32 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,1-7,25 (6H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 8,7 Hz).

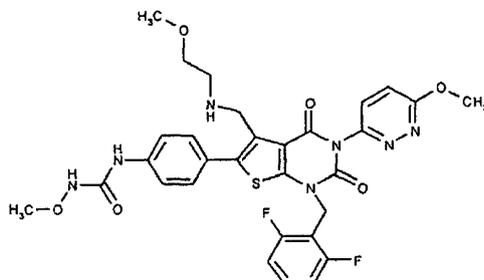
Análisis elemental para $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{S} \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$

- 30 Calc.: C, 58,34; H, 4,90; N, 12,87.

Encontrado: C, 58,51; H, 4,58; N, 12,56.

Ejemplo de Referencia 59

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)amino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



5

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 mediante el uso del compuesto (400 mg, 0,538 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 58 proporcionó el compuesto del título (215,9 mg, 61%) en forma de unos cristales incoloros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,72 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,28 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,82 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,19 (3H, s), 5,35 (2H, s a), 6,92 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s).

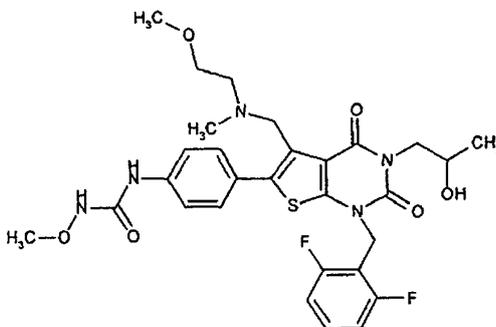
Análisis elemental para C₃₀H₂₉F₂N₇O₆S · 0,5H₂O

Calc.: C, 54,38; H, 4,56; N, 14,80.

Encontrado: C, 54,62; H, 4,39; N, 14,62.

15 Ejemplo 61 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxipropil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (1,82 g, 3 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 1-amino-2-propanol (0,45 g, 6 mmol) proporcionó el compuesto del título (1,11 g, 60%) en forma de unos polvos de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, d, J = 5,6 Hz), 2,12 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,9-3,05 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,45 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,82 (5H, s), 4,05-4,25 (1H, m), 4,18 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,2-7,4 (1H, m), 7,5-7,6 (3H, m), 7,63 (1H, s).

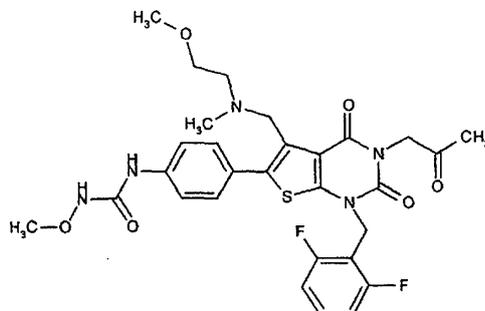
25 Análisis elemental para C₂₉H₃₃F₂N₅O₆S · 0,7H₂O

Calc.: C, 55,26; H, 5,50; N, 11,11.

Encontrado: C, 55,42; H, 5,52; N, 10,75.

Ejemplo 62 (comparativo)

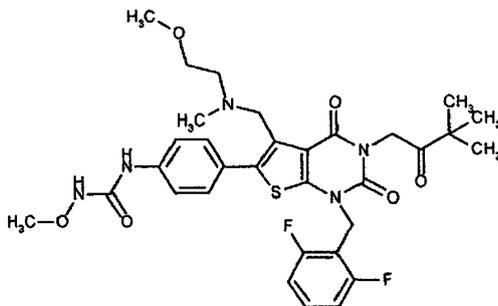
Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-oxopropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 A una solución de cloruro de oxalilo (0,20 g, 1,58 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (163 mg, 2,09 mmol) en diclorometano (2 ml) con refrigeración a -78 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió gota a gota una solución del compuesto (308 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 61 en diclorometano (2 ml). Después de agitar durante otros 30 minutos, se añadió gota a gota trietilamina (0,40 ml, 2,88 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió a la mezcla una solución acuosa de cloruro de amonio a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (producida por Fuji Silysia Chemical Ltd.) (eluyente; acetato de etilo), y los polvos obtenidos se lavaron con diisopropil éter y hexano para obtener el compuesto del título (40,7 mg, 13%) en forma de unos polvos de color amarillo pálido.
- 10
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,55-2,65 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,4-3,5 (2H, m), 3,82 (5H, s), 4,88 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,2-7,35 (1H, m), 7,5-7,65 (4H, m).

Ejemplo 63 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (303 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 e hidrocioruro de 3,3-dimetil-2-oxobutilamina (patente de Estados Unidos N° 6.096.688) (152 mg, 1 mmol) proporcionó el compuesto del título (195,7 mg, 60%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (9H, s), 2,12 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,29 (3H, s), 3,44 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,80 (2H, s), 3,82 (3H, s), 5,04 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 7,61 (1H, s).

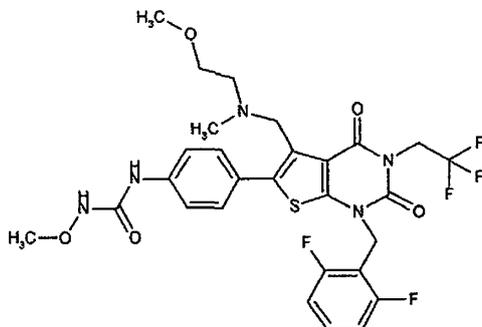
Análisis elemental para C₃₂H₃₇F₂N₅O₆S

Calc.: C, 58,43; H, 5,67; N, 10,65.

- 30 Encontrado: C, 58,15; H, 5,71; N, 10,42.

Ejemplo 64 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (303 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 2,2,2-trifluoroetilamina (99 mg, 1 mmol) proporcionó el compuesto del título (52,9 mg, 16%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,12 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (3H, s), 3,45 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,82 (5H, s), 4,75-4,85 (2H, m), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,13 (1H, s), 7,2-7,35 (1H, m), 7,55-7,6 (4H, m), 7,62 (1H, s).

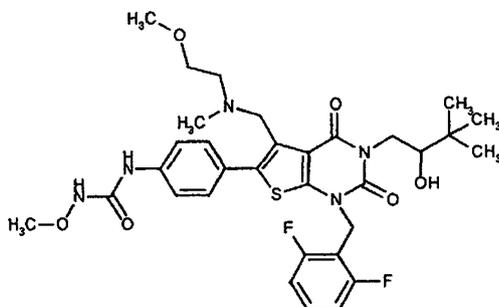
- 10 Análisis elemental para C₂₈H₂₈F₅N₅O₅S · 1,0H₂O

Calc.: C, 50,98; H, 4,58; N, 10,62.

Encontrado: C, 51,14; H, 4,44; N, 10,34.

Ejemplo 65 (comparativo)

- 15 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N-metoxiurea



- 20 A una solución mixta del compuesto (120 mg, 0,182 mmol) obtenido en el Ejemplo 63 en metanol (6 ml) y THF (4 ml) se añadió borohidruro sódico (6,9 mg, 0,182 mmol) con refrigeración en hielo. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se distribuyó entre agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (producida por Fuji Silysia Chemical Ltd.) (eluyente; acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo y éter dietílico para obtener el compuesto del título (81,1 mg, 68%) en forma de unos cristales incoloros.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,04 (9H, s), 2,12 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,96 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,31 (3H, s), 3,46 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,75-3,9 (2H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,3-4,45 (1H, m), 5,25-5,45 (2H, m), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, s), 7,2-7,35 (1H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 7,61 (1H, s).

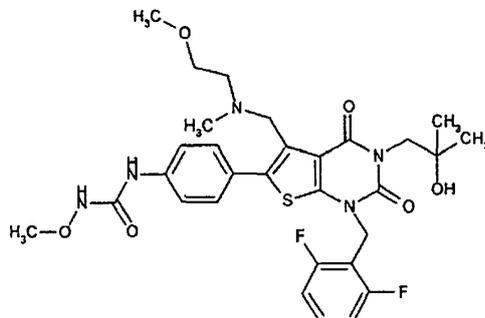
Análisis elemental para C₃₂H₃₉F₂N₅O₆S · 0,2H₂O

Calc.: C, 57,94; H, 5,99; N, 10,56.

Encontrado: C, 57,89; H, 5,91; N, 10,43.

Ejemplo 66 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoksiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (303 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y el compuesto (89 mg, 1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 41 proporcionó el compuesto del título (133,9 mg, 42%) en forma de unos cristales incoloros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (6H, s), 2,3 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,30 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,82 (5H, s), 3,99 (1H, s), 4,25 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 7,61 (1H, s).

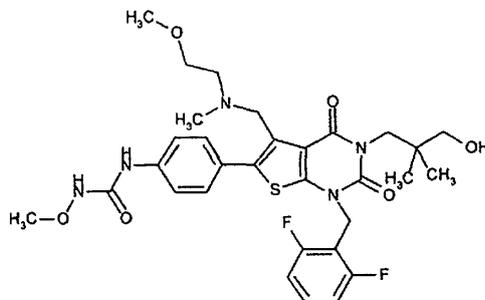
Análisis elemental para C₃₀H₃₅F₂N₅O₆S · 0,1H₂O

Calc.: C, 56,88; H, 5,60; N, 11,06.

Encontrado: C, 56,65; H, 5,54; N, 10,85.

Ejemplo 67 (comparativo)

- 15 Producción de N-[4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-[[2-(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-N'-metoksiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (303 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y el compuesto (140 mg, 1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 44 proporcionó el compuesto del título (36,8 mg, 11%) en forma de unos cristales de color amarillo pálido.

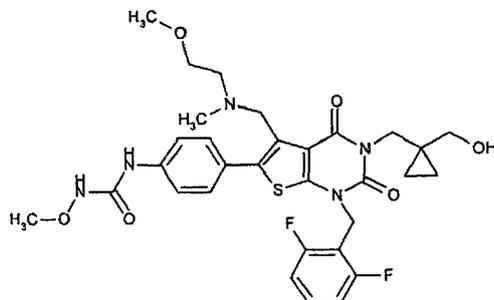
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (6H, s), 2,13 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,13 (2H, s), 3,30 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,82 (5H, s), 3,95-4,15 (2H, m a), 5,1-5,5 (2H, a), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 7,61 (1H, s).

HPLC (220 nm) Pureza 90% (Tiempo de retención 1,83 minutos)

- 25 MS (ESI+, m/e) 646 (M+1)

Ejemplo 68 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (606 mg, 1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y el compuesto (431 mg, 2 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 proporcionó la forma ciclada de tienopirimidina (549,3 mg, 72%). La forma ciclada anterior se disolvió en THF (10 ml), y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (1,7 ml, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El líquido de reacción se distribuyó entre agua y acetato de etilo, y se extrajo la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (producida por Fuji Silysia Chemical Ltd.) (eluyente; acetato de etilo), y se recristalizó en acetato de etilo y éter dietílico para obtener el compuesto del título (196,1 mg, 43%) en forma de unos cristales incoloros.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,46 (2H, t, J = 5,4 Hz), 0,85 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,11 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,25 (2H, s), 3,31 (3H, s), 3,46 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,82 (5H, s), 3,95-4,15 (1H, a), 4,14 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,54 (4H, s), 7,61 (1H, s).

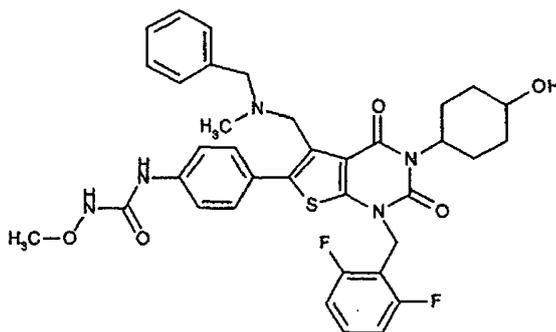
Análisis elemental para C₃₁H₃₅F₂N₅O₆S

Calc.: C, 57,84; H, 5,48; N, 10,88.

Encontrado: C, 57,63; H, 5,46; N, 10,86.

20 Ejemplo 69 (comparativo)

Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonyl]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (3,19 g, 5 mmol) y trans-4-aminociclohexanol (1,44 g, 12,5 mmol) proporcionó el compuesto del título (1,80 g, 52%) en forma de unos cristales incoloros.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35-1,65 (3H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,5-2,8 (2H, m), 3,58 (2H, s), 3,7-3,9 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,9-5,1 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,90 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,15-7,35 (6H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,6 Hz).

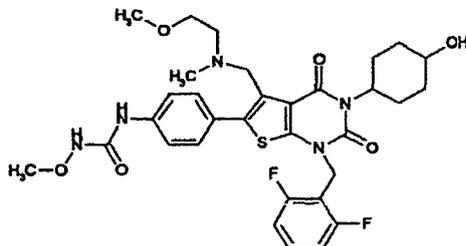
Análisis elemental para C₃₆H₃₇F₂N₅O₆S · 0,5H₂O

Calc.: C, 61,09; H, 5,55; N, 9,89.

Encontrado: C, 61,41; H, 5,65; N, 9,56.

Ejemplo 70 (comparativo)

Producción de N-[4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(4-hidroxiciclohexil)-5-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto (300 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 y 2-bromoetilmetiléter (0,69 g, 5 mmol) proporcionó el compuesto del título (75,1 mg, 23%) en forma de unos cristales incoloros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,2-1,6 (3H, m), 1,6-1,8 (2H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,5-2,75 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,65-3,85 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,9-5,05 (1H, a), 5,30 (2H, s), 6,90 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, s), 7,25-7,4 (1H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 7,60 (1H, s).

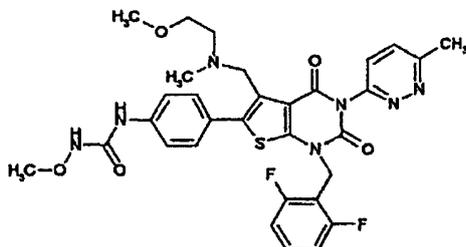
Análisis elemental para C₃₂H₃₇F₂N₅O₆S · 0,5H₂O

Calc.: C, 57,65; H, 5,74; N, 10,50.

Encontrado: C, 57,54; H, 5,75; N, 10,64.

Ejemplo 71

- 15 Producción de N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-3-(6-metilpiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}fenil}-N'-metoxiurea

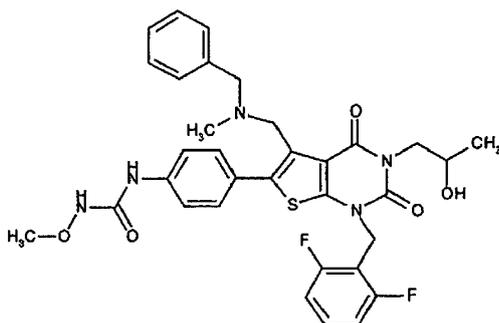


- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (303 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 3-amino-6-metilpiridazina (136 mg, 1,25 mmol) proporcionó el compuesto del título (48,3 mg, 15%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 2,61 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,79 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,25-5,45 (2H, m a), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,18 (1H, s), 7,2-7,7 (8H, m).

Ejemplo 72 (comparativo)

- 25 Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxipropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (639 mg, 1 mmol) y 1-amino-2-propanol (0,19 g, 2,5 mmol) proporcionó el compuesto del título (409,7 mg, 63%) en forma de unos cristales incoloros.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,06 (3H, s), 2,90 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,57 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,1-4,25 (1H, m), 4,20 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,2-7,4 (6H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz).

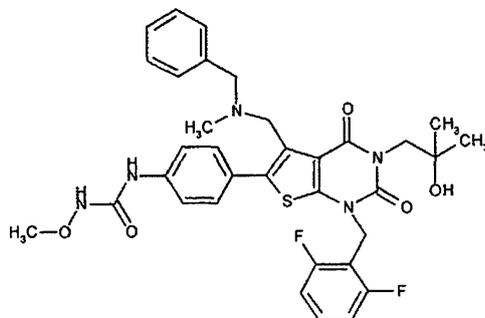
Análisis elemental para C₃₃H₃₃F₂N₅O₆S

Calc.: C, 61,00; H, 5,12; N, 10,78.

- 10 Encontrado: C, 60,82; H, 5,21; N, 10,68.

Ejemplo 73 (comparativo)

Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (639 mg, 1 mmol) y el compuesto (0,22 g, 2,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 41 proporcionó el compuesto del título (360,9 mg, 54%) en forma de unos cristales incoloros.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,29 (6H, s), 2,06 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,91 (2H, s), 3,96 (1H, s), 4,28 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,13 (1H, s), 7,2-7,35 (6H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz).

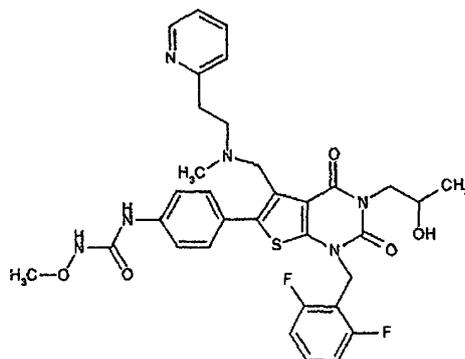
Análisis elemental para C₃₄H₃₅F₂N₅O₅S

Calc.: C, 61,53; H, 5,32; N, 10,55.

Encontrado: C, 61,30; H, 5,32; N, 10,32.

- 25 Ejemplo 74 (comparativo)

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-((metil(2-(2-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 30 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto (260 mg, 0,465 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 52 y 2-(2-hidroxi-2-etil)piridina (400 mg, 1,63 mmol) proporcionó el compuesto del

título (195,9 mg, 63%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, d, J = 5,8 Hz), 2,21 (3H, s), 2,75-2,95 (4H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 3,82 (5H, s), 4,1-4,2 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,34 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 6,95-7,1 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,4-7,55 (5H, m), 7,59 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 5,0 Hz).

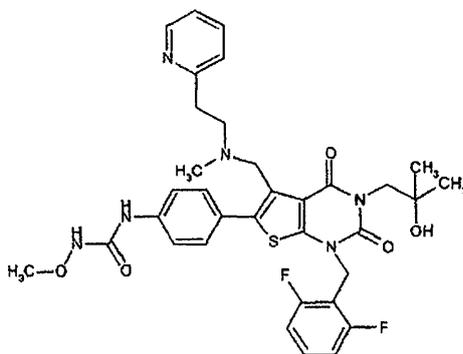
5 Análisis elemental para C₃₃H₃₄F₂N₆O₅S · 0,2H₂O

Calc.: C, 59,31; H, 5,19; N, 12,57.

Encontrado: C, 59,24; H, 5,29; N, 12,32.

Ejemplo 75 (comparativo)

10 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-((metil(2-(2-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto (220 mg, 0,384 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 53 y 2-(2-hidroxi)etilpiridina (800 mg, 3,25 mmol) proporcionó el compuesto del título (138,2 mg, 53%) en forma de unos cristales incoloros.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,26 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,75-2,95 (4H, m), 3,82 (5H, s), 3,99 (1H, s), 4,24 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,2-7,35 (1H, m), 7,45-7,55 (5H, m), 7,59 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 4,0 Hz).

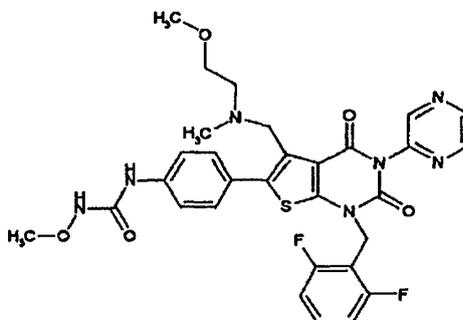
Análisis elemental para C₃₄H₃₆F₂N₆O₅S · 0,1H₂O

Calc.: C, 59,85; H, 5,38; N, 12,32.

20 Encontrado: C, 59,81; H, 5,45; N, 12,03.

Ejemplo 76

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-pirazinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



25 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso del compuesto (303 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y aminopirazina (119 mg, 1,25 mmol) proporcionó el compuesto del título (35,2 mg, 11%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,26 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,79 (2H, s), 3,83 (1H, s), 5,36 (2H, s), 6,94 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,5-7,65 (5H, m), 8,65-8,7 (3H, m).

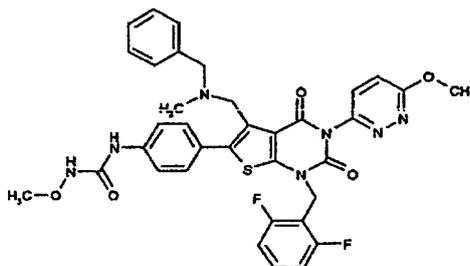
Análisis elemental para $C_{30}H_{29}F_2N_7O_5S \cdot 0,1H_2O$

Calc.: C, 56,35; H, 4,60; N, 15,33.

Encontrado: C, 56,20; H, 4,52; N, 15,16.

Ejemplo 77

- 5 Producción de N-(4-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

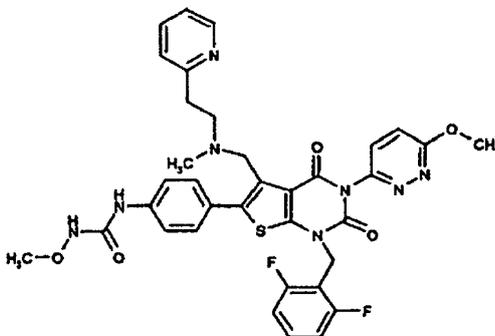


- 10 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 5 mediante el uso de ácido 4-(N-bencil-N-metilaminometil)-2-[N-(2,6-difluorobencil)-N-etoxicarbonil]amino-5-[4-(3-metoxiureido)fenil]tiofeno-3-carboxílico (1,28 g, 2 mmol) y 6-cloro-3-aminopiridazina (648 mg, 5 mmol) proporcionó el compuesto del título (0,36 g, 26%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,06 (3H, s), 3,55 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,87 (2H, s), 4,19 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,1-7,45 (9H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 78

- 15 Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-5-((metil(2-(2-piridinil)etil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto (135 mg, 0,221 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 54 y 2-(2-hidroxietil)piridina (272 mg, 2,21 mmol) proporcionó el compuesto del título (79,6 mg, 50%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 2,20 (3H, s), 2,7-2,9 (4H, m), 3,78 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,19 (3H, s), 5,34 (2H, s), 6,85-7,2 (5H, m), 7,25-7,45 (2H, m), 7,45-7,7 (7H, m), 8,42 (1H, d, J = 4,0 Hz).

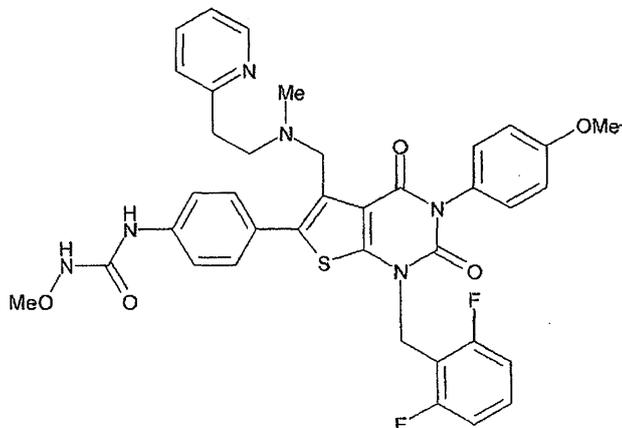
Análisis elemental para $C_{35}H_{32}F_2N_8O_5S \cdot 1,0H_2O$

Calc.: C, 57,37; H, 4,68; N, 15,29.

- 25 Encontrado: C, 57,29; H, 4,60; N, 15,15.

Ejemplo 79 (comparativo)

Producción de N-(4-(5-((metil(2-piridin-2-ilet)amino)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3-(4-metoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea



- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto (800 mg, 1,24 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 y 2-(2-hidroxietil)piridina (300 mg, 1,49 mmol) proporcionó el compuesto del título (407 mg, 58%) en forma de unos sólidos de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,20 (3H, s), 2,86 (4H, m), 3,82-3,84 (8H, m), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,00-7,06 (4H, m), 7,14-7,33 (4H, m), 7,46-7,51 (5H, m), 7,61 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 5,7 Hz).

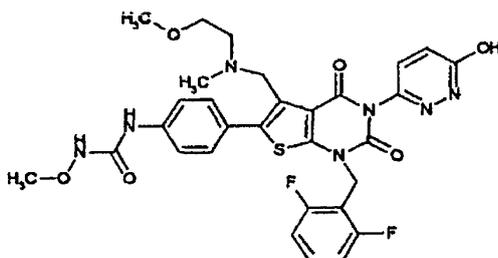
- 10 Análisis elemental para C₃₇H₃₄F₂N₆O₅S · 0,7H₂O

Calc.: C, 61,26; H, 4,92; N, 11,59.

Encontrado: C, 61,06; H, 4,86; N, 11,52.

Ejemplo 80

- 15 Producción de N-[4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-hidroxipiridazin-3-il)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil]-N'-metoxiurea



- 20 A una solución del compuesto (1,34 g, 2 mmol) obtenido en el Ejemplo 57 en THF (30 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en ácido acético (2 ml, 8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, a 50 °C durante 10 horas y además a 60 °C durante 3 horas. El líquido de reacción se distribuyó entre solución acuosa de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y la fase orgánica se extrajo. La fase acuosa se sometió a extracción por adición de sal, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogieron y combinaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (producida por Fuji Silysia Chemical Ltd.) (eluyente; acetato de etilo/metanol = 8/1). Se añadió diisopropil éter al eluato para obtener unos polvos. Los polvos se recogieron por filtración y se lavaron con diisopropil éter para obtener el compuesto del título (539 mg, 41%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,12 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,28 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,79 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,94 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 7,5-7,65 (4H, m), 7,63 (1H, s), 10,5-10,6 (1H, s a).

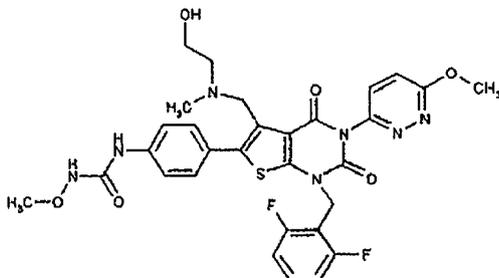
- 30 Análisis elemental para C₃₀H₂₉F₂N₇O₆S · 2,0H₂O

Calc.: C, 52,24; H, 4,82; N, 14,22.

Encontrado: C, 52,24; H, 4,57; N, 14,06.

Ejemplo 81

Producción de N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-[(2-hidroxiethyl)(metil)amino]metil]-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-N'-metoxiurea



5

La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto (305 mg, 0,5 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 54 y 2-bromoetanol (0,62 g, 5 mmol) proporcionó el compuesto del título (145,7 mg, 45%) en forma de unos cristales incoloros.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,98 (3H, s), 2,45-2,5 (2H, m), 2,9-3,2 (1H, m), 3,5-3,55 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m a), 3,82 (3H, s), 4,18 (3H, s), 5,34 (2H, s), 6,93 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (1H, s), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, s).

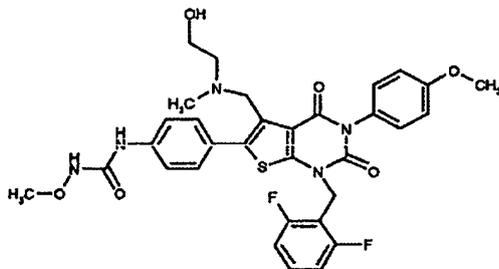
Análisis elemental para C₃₀H₂₉F₂N₇O₆S · 0,6H₂O

Calc.: C, 54,23; H, 4,58; N, 14,76.

Encontrado: C, 53,98; H, 4,61; N, 14,72.

15 Ejemplo 82 (comparativo)

Producción de N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-[(2-hidroxiethyl)(metil)amino]metil]-3-(4-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-N'-metoxiurea

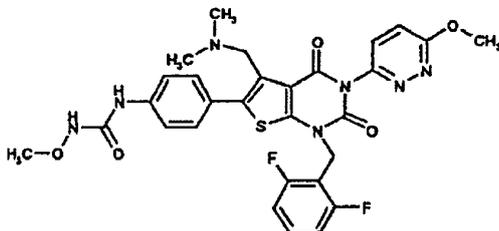


20 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto (123 mg, 0,191 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 y 2-bromoetanol (239 mg, 1,91 mmol) proporcionó el compuesto del título (47,1 mg, 39%) en forma de unos cristales incoloros.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,99 (3H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,79 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s).

Ejemplo 83

Producción de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea

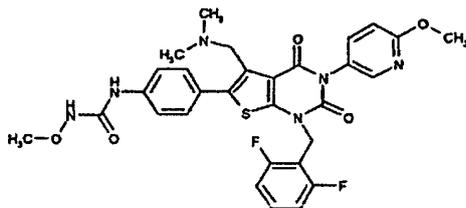


- 5 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo 4 mediante el uso del compuesto (100 mg, 0,164 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 54 y yoduro de metilo (0,010 ml, 0,164 mmol) proporcionó el compuesto del título (17,3 mg, 17%) en forma de unos cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,15 (6H, s), 3,6-3,8 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,18 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,65 (7H, m), 7,69 (1H, s).

10 Ejemplo 84

Producción de N-{4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-[(dimetilamino)metil]-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil}-N'-metoxiurea



- 15 La reacción similar a como se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 mediante el uso del compuesto (41,1 mg, 0,067 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 49 y una solución de dimetilamina en THF (0,67 ml, 1,34 mmol) proporcionó el compuesto del título (18,4 mg, 44%) en forma de unos polvos de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,13 (6H, s), 3,68 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,8-7,0 (3H, m), 7,13 (1H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,45-7,65 (6H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Preparación 1

- 20 De un modo convencional, se prepara un comprimido usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 40 (100 mg), lactosa (165 mg), almidón de maíz (25 mg), alcohol polivinílico (4 mg) y estearato de magnesio (1 mg).

Preparación 2

- 25 El compuesto obtenido en el Ejemplo 40 (5 g) se disolvió en agua destilada para inyección para componer el volumen total hasta 100 ml. La solución se sometió a filtración estéril usando filtro de membrana que tiene un diámetro de 0,22 μm (Producido por Sumitomo Electric Industries, Ltd. o Sartorius K.K.), se vierten 2 ml cada vez de la solución en un vial esterilizado, y se secan por congelación de un modo convencional para dar una preparación inyectable secada por congelación.

Preparación 3

- 30 De un modo convencional, se prepara un comprimido usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 41 (100 mg), lactosa (165 mg), almidón de maíz (25 mg), alcohol polivinílico (4 mg) y estearato de magnesio (1 mg).

Preparación 4

- 35 El compuesto obtenido en el Ejemplo 41 (5 g) se disolvió en agua destilada para inyección para componer el volumen total hasta 100 ml. La solución se sometió a filtración estéril usando filtro de membrana que tiene un diámetro de 0,22 μm (Producido por Sumitomo Electric Industries, Ltd. o Sartorius K.K.), se vierten 2 ml cada vez en un vial esterilizado, y se secan por congelación de un modo convencional para dar una preparación inyectable secada por congelación.

Preparación 5

(1) Compuesto obtenido en el Ejemplo 40 o Ejemplo 41	5 g
(2) lactosa · celulosa cristalina (granos)	330 g
(3) D-manitol	29 g
(4) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	20 g
(5) talco	25 g
(6) hidroxipropilcelulosa	50 g
(7) aspartato	3 g
(8) glicirricinato dipotásico	3 g
(9) hidroxipropilmetilcelulosa 2910	30 g
(10) óxido de titanio	3,5 g
(11) óxido férrico amarillo	0,5 g
(12) anhídrido de ácido silícico ligero	1 g

Los anteriores (1), (3), (4), (5), (6), (7) y (8) se suspenden o disuelven en agua purificada, las partículas nucleares de (2) se recubren con la solución para preparar granos finos en crudo. Los granos finos en crudo se recubren con (9) a (11) para preparar granos finos recubiertos. Se mezclan con (12) para preparar granos finos de KM05283 al 1% (500 g). Se envuelven 500 mg de los granos finos cada vez, por separado.

Ejemplo experimental 1(1) Preparación de ^{125}I -leuprorelina

A un tubo que contenía 10 μl de una solución acuosa 3×10^{-4} M de leuprorelina y 10 μl de 0,01 mg/ml de lactoperoxidasa se añadieron 10 μl (37 MBq) de una solución de Na^{125}I . Después de agitar, se añadieron 10 μl de H_2O_2 al 0,001%, y se realizó una reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Añadiendo 700 μl de una solución de TFA al 0,05%, se detuvo la reacción, seguida de purificación por HPLC en fase inversa. Las condiciones de HPLC usadas son las mostradas a continuación. La ^{125}I -leuprorelina se eluyó a un tiempo de retención de 26 a 27 minutos.

Columna: TSKgel ODS-80TM (TM indica una marca registrada; los mismo se aplica a continuación) CTR (4,6 mm x 10 cm)

Eluyentes: disolvente A (TFA al 0,05%)

disolvente B (CH_3CN al 40%-TFA al 0,05%)

0 minutos (100% de disolvente A) - 3 minutos (100% de disolvente A) - 7 minutos (50% de disolvente A + 50% de disolvente B) - 40 minutos (100% de disolvente B)

Temperatura de elución: temperatura ambiente

Velocidad de elución: 1 ml/min

(2) Preparación de la fracción de membrana celular CHO (ovario de hámster chino) que contiene el receptor de GnRH de mono

Se suspendieron células CHO que expresan el receptor de GnRH de mono (10^9 células) en solución salina tamponada con fosfato suplementada con EDTA (PBS-EDTA) 5 mM y se centrifugaron a $100 \times g$ durante 5 minutos. Al sedimento celular, se añadieron 10 ml de un tampón de homogeneizado celular (NaHCO_3 10 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5), seguido de homogeneización usando el homogenizador Polytron. Después de centrifugación a $400 \times g$

durante 15 minutos, el sobrenadante se transfirió a un tubo de ultracentrifugación y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora para producir un precipitado de la fracción de membrana. Este precipitado se suspendió en 2 ml de un tampón de ensayo y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora. La fracción de membrana recuperada en forma de precipitado se suspendió de nuevo en 20 ml del tampón de ensayo, se distribuyó, y se almacenó a -80°C antes de su uso tras descongelación.

(3) Preparación de fracción de membrana celular CHO (ovario de hámster chino) que contiene el receptor de GnRH humano

Se suspendieron células CHO que expresaban el receptor de GnRH humano (10^9 células) en solución salina tamponada con fosfato suplementada con EDTA (PBS-EDTA) 5 mM y se centrifugaron a 100 x g durante 5 minutos. Al sedimentación celular, se añadieron 10 ml de un tampón de homogeneizado celular (NaHCO_3 10 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5), seguido de homogenización usando el homogenizador Polytron. Después de centrifugación a 400 x g durante 15 minutos, el sobrenadante se transfirió a un tubo de ultracentrifugación y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora para producir un precipitado de fracción de membrana. Este precipitado se suspendió en 2 ml de un tampón de ensayo y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora. La fracción de membrana recuperada en forma de precipitado se suspendió de nuevo en 20 ml del tampón de ensayo, se distribuyó, y se almacenó a -80°C antes de su uso tras descongelación.

(4) Determinación de la tasa de inhibición de la unión de ^{125}I -leuporelina

Las fracciones de membrana de mono y humana preparadas en los anteriores (2) y (3) se diluyeron con el tampón de ensayo para producir una dilución de 200 $\mu\text{g/ml}$, cada una de las cuales después se distribuyó a 188 μl por tubo. A un tubo que contenía la fracción de membrana celular de las CHO con receptores de GnRH de mono expresados se añadieron 2 μl de una solución de compuesto 20 mM en DMSO al 60% y 10 μl de ^{125}I -leuporelina 38 nM. A un tubo que contenía la fracción de membrana celular de las CHO con receptores de GnRH humanos expresados se añadieron 2 μl de una solución de compuesto 2 mM en DMSO al 60% y 10 μl de ^{125}I -leuporelina 38 nM. Para determinar la cantidad de unión máxima, se preparó una mezcla de reacción que contenía 2 μl de DMSO al 60% y 10 μl de ^{125}I -leuporelina 38 nM. Para determinar la cantidad de unión no específica, se preparó una mezcla de reacción que contenía 2 μl de una solución de leuporelina 100 μM en DMSO al 60% y 10 μl de ^{125}I -leuporelina 38 nM.

Cuando se usó la fracción de membrana de las CHO con receptores de GnRH de mono y humanos expresados, la reacción se realizó a 25°C durante 60 minutos. Después de cada reacción, la mezcla de reacción se aspiró y se filtró a través de un filtro de vidrio Whatman tratado con polietilenoimina (GF-F). Después de esta filtración, se midió la radiactividad de ^{125}I -leuporelina restante en el papel de filtro con un contador γ .

La expresión $(\text{TB}-\text{NSB})/(\text{TB}-\text{NSB}) \times 100$ (en la que SB = radiactividad con el compuesto añadido, TB = radiactividad unida máxima, NSB = radiactividad unida no específica) se calculó para hallar la tasa de inhibición de la unión de cada compuesto de ensayo. Además, la tasa de inhibición se determinó variando la concentración de la sustancia de ensayo y la concentración inhibidora del 50% (valor de CI_{50}) del compuesto se calculó a partir de un diagrama de Hill. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 1

	Valor de CI_{50} (μM)	
Compuesto de ensayo	Mono	Ser humano
Comp. Ej. N° 40	0,009	0,0002
Comp. Ej. N° 41	0,003	0,0001

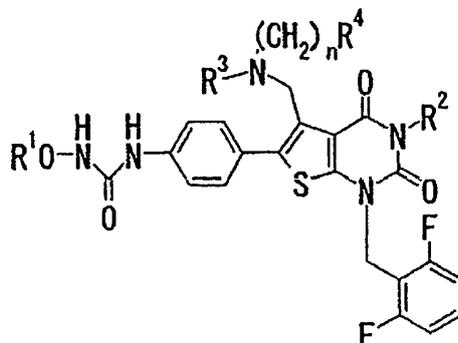
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene excelente actividad antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina. También es de buena capacidad de absorción oral y excepte estabilidad y farmacocinética. Con baja toxicidad, también es de excelente seguridad. Por lo tanto, por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede usarse como agente de prevención o tratamiento para enfermedades dependientes de hormonas. Concretamente, por ejemplo, es efectivo como agente de prevención o tratamiento para cánceres dependientes de hormonas sexuales (por ejemplo, cáncer prostático, cáncer uterino, cáncer de mama, tumor de la pituitaria, y similares), hipertrofia prostática, histeromioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, síndrome de amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome del ovario multilocular, síndrome del ovario poliquístico, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer, y similares; como regulador del embarazo (por ejemplo, anticonceptivo, etc.), remedio para la infertilidad o regulador de la menstruación, como agente de prevención o tratamiento para el

síndrome de intestino irritable; o como agente de prevención para recidiva postoperatoria de cáncer dependiente de hormonas sexuales, como medicamento. También es efectivo como regulador del celo animal, agente para mejorar la calidad de la carne comestible o regulador del crecimiento animal en el campo de la ganadería, y como promotor del desove de los peces en el campo de la piscicultura.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que

5 R¹ es un alquilo C₁₋₄;

R² es

un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') un halógeno, (2') un grupo hidroxilo, (3') un alquilo C₁₋₄ y (4') un alcoxi C₁₋₄,

R³ es un alquilo C₁₋₄;

10 R⁴ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un alcoxi C₁₋₄,

(3) un arilo C₆₋₁₀,

(4) un N-alquil C₁₋₄-N-alquilsulfonilamino C₁₋₄,

15 (5) un grupo hidroxilo, o

(6) un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') oxo, (2') un alquilo C₁₋₄, (3') un hidroxil-alquilo C₁₋₄, (4') un alcoxi C₁₋₄-carbonilo, (5') un mono-alquil C₁₋₄-carbamoilo y (6') un alquilsulfonilo C₁₋₄;

n es un número entero de 1 a 4;

20 o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R² es

un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') un halógeno, (2') un grupo hidroxilo, (3') un alquilo C₁₋₄ y (4') un alcoxi C₁₋₄,

25 R⁴ es

(1) un alcoxi C₁₋₄,

(2) un arilo C₆₋₁₀,

(3) un N-alquil C₁₋₄-N-alquilsulfonilamino C₁₋₄ o

30 (4) un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en (1') oxo, (2') un hidroxil-alquilo C₁₋₄, (3') un alcoxi C₁₋₄-carbonilo, (4') un mono-alquil C₁₋

4-carbamoilo y (5') un alquilsulfonilo C₁₋₄.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es metilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es un alcoxi C₁₋₄.
- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 2.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es metilo, R⁴ es un átomo de hidrógeno y n es 1.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-etoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, o una sal del mismo.
- 10 9. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
10. Un agente farmacéutico según la reivindicación 9, que es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina.
- 15 11. Un agente farmacéutico según la reivindicación 9, que es para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales.
12. Un agente farmacéutico según la reivindicación 9, que es para su uso en la prevención o tratamiento de cáncer dependiente de hormonas sexuales, metástasis ósea de cáncer dependiente de hormonas sexuales, hipertrofia prostática, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario multilocular, síndrome del ovario poliquístico, acné, alopecia, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, tumor benigno o maligno que es independiente de hormonas y sensible a LH-RH o sofocos; para su uso como regulador de la reproducción; para su uso como agente anticonceptivo; para su uso como inductor de la ovulación; o para su uso en la prevención de recidiva postoperatoria de cáncer dependiente de hormonas sexuales.
- 20 13. Uso del compuesto según la reivindicación 1 para fabricar una composición farmacéutica para antagonizar la hormona liberadora de gonadotropina.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal del mismo.
- 30 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-(((2-etoxietil)(metil)amino)metil)-2,4-dioxo-3-(2-piridinil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal del mismo.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal del mismo.
- 35 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea o una sal del mismo.