

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 445**

51 Int. Cl.:

C07D 333/40 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2008** **E 08840060 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 2205608**

54 Título: **Preparación de dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas e intermedios usados en la misma**

30 Prioridad:

18.10.2007 US 981105 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**FRUTOS, ROGELIO;
KRISHNAMURTHY, DHILEEPKUMAR;
MULDER, JASON ALAN;
RODRIGUEZ, SONIA;
SENANAYAKE, CHRIS HUGH y
TAMPONE, THOMAS G.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 445 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

Preparación de dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas e intermedios usados en la misma

5 REFERENCIA CRUZADA FRENTE A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/981,105, presentada el 18 de octubre de 2007, y cuyo contenido se incorpora a este documento como referencia.

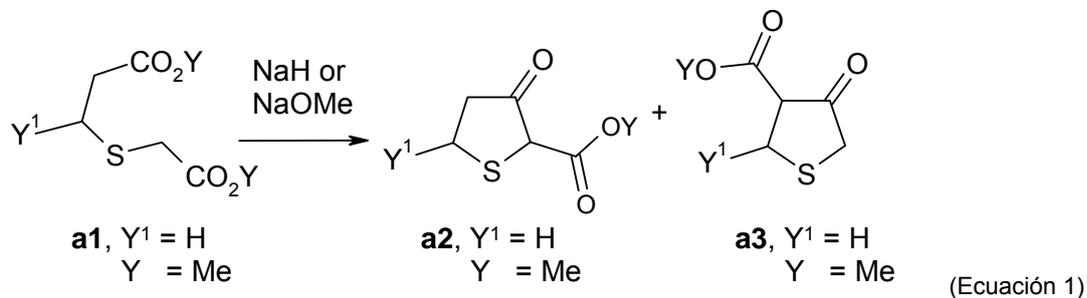
10 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a métodos mejorados para preparar dihidrotienopirimidina y a los compuestos intermedios utilizados en los mismos.

15 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

Es sabido que las dihidrotienopirimidinas tienen una actividad terapéutica que puede hacerlas apropiadas para tratar diversas enfermedades o síntomas de las mismas. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 3.318.881 y el documento BE 663693 describen la preparación de dihidrotieno[3,2-d]pirimidinas que tienen propiedades cardiovasculares y sedantes. La publicación de EE.UU. N° 2008/0096882A1 describe dihidrotienopirimidinas que son apropiadas para el tratamiento de molestias o enfermedades respiratorias o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, piel u ojos, enfermedades del sistema nervioso periférico o central, o cánceres.

La síntesis de una dihidrotienopirimidina implica múltiples etapas, y puede dar como resultados asuntos asociados con estereoselectividad, regioselectividad y purificación, sobre todo a gran escala. En una etapa precoz de esta síntesis, se pueden usar intermedios tales como ésteres del ácido 3-oxo-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico. Las síntesis tradicionales de ésteres del ácido 3-oxo-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico implican condensaciones controladas del tipo Dieckmann bajo condiciones básicas, por ejemplo, NaH y NaOMe (Yamada *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1353). Sin embargo, se informa de que el uso de diésteres ordinarios para una condensación de Dieckmann estimulada por bases se produce sin selectividad y, por lo tanto, proporciona una mezcla de regioisómeros (véase la Ecuación 1 siguiente).

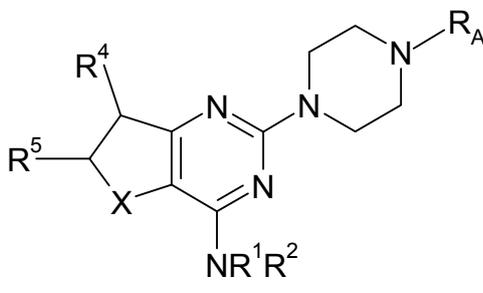


35 Como resultado, el aislamiento de un único regioisómero que debe ser usado en etapas sintéticas adicionales requiere una separación adicional por cromatografía sobre gel de sílice. Véanse, por ejemplo, Liu *et al.*, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 437 y Li *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2591. Se ha comunicado la formación regioselectiva de **a2** a partir de **a1** por TiCl₄ en presencia de Et₃N (Deshmukh, *et al.*, *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 1657). Sin embargo, esta transformación tiene como resultado la formación simultánea de impurezas que surgen de la cloración y la deshidrohalogenación, que requieren la eliminación mediante cromatografía sobre gel de sílice. Adicionalmente, cualquier procedimiento de procesamiento puede dar como consecuencia la formación de importantes cantidades de sólidos que deben ser eliminados por etapas intensas de filtración en el laboratorio. Del mismo modo, el uso de un exceso de Et₃N provoca la descomposición del producto en su síntesis a gran escala. Como resultado de estos asuntos, la condensación promovida por TiCl₄ no resulta práctica para la fabricación a gran escala. Por lo tanto, se mantiene la necesidad de desarrollar una síntesis práctica y regioselectiva de ésteres del ácido 3-oxo-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico.

De manera similar, la totalidad del procedimiento de síntesis para preparar dihidrotienopirimidinas puede ser engorroso a causa de la necesidad de múltiples purificaciones, irradiación de microondas y el control de reacciones altamente exotérmicas. Por lo tanto, también permanece la necesidad de optimizar las condiciones de reacción y reducir el número de etapas de procedimiento para la síntesis de dihidrotienopirimidinas, en especial para su preparación a gran escala.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

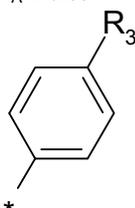
5 La invención que se analiza en este documento resuelve el problema de la regioselectividad, y elimina (a) la purificación de los intermedios, (b) el uso de la irradiación de microondas en las etapas de reacción, y (c) las reacciones altamente exotérmicas en la preparación de dihidrotienopirimidinas. En un aspecto, la presente invención reduce el número de las etapas de síntesis para preparar compuestos de dihidrotienopirimidina de la fórmula 1:



10 en donde:
 RA indica un residuo seleccionado del grupo consistente en Het, Hetarilo y, que está opcionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo consistente en halógeno, fluoroalquilo-(C₁₋₃), CN, OH, Oxo, -alquilo-(C₁₋₆), -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, arilo-(C₆₋₁₀), alquilen-(C₁₋₃)-arilo-(C₆₋₁₀), -alquilen-(C₁₋₃)-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, cicloalquilo-(C₃₋₁₀), alquilen-(C₁₋₃)-cicloalquilo-(C₃₋₁₀), Het, Hetarilo, alquilen-(C₁₋₃)-hetarilo, y alquilen-(C₁₋₃)-Het, que opcionalmente puede estar sustituido con un residuo seleccionado de OH, halógeno, -fluoroalquilo-(C₁₋₃), alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), -COO(-alquilo-(C₁₋₃)) y O(-alquilo-(C₁₋₃)),

15 en donde
 20 Het es un heterociclo de tres a once miembros, mono- o bicíclico, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, seleccionados independientemente de N, S u O,
 Hetarilo es un heteroarilo de cinco a once miembros, mono- o bicíclico, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, S u O,

25 en donde
 cicloalquilo está saturado o parcialmente saturado,
 o en donde
 RA indica



30 y en donde
 X indica SO o SO₂, preferiblemente SO;
 R¹ representa H, alquilo-(C₁₋₆), alqueno-(C₂₋₆), alquino-(C₂₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), aril-(C₆₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆) o heteroaril-(C₅₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆);
 R² es H o un grupo seleccionado de alquilo-(C₁₋₁₀), alqueno-(C₂₋₆) y alquino-(C₂₋₆), que puede estar
 35 opcionalmente sustituido con halógeno y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, arilo-(C₆₋₁₀), un heterociclo-(C³⁻¹⁰) mono- o bicíclico, un heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, un cicloalquilo (C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3}, los cuales, a su vez, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, halógeno, OR^{2.1}, oxo, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), COOR_{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R_{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},
 40 en tanto que R^{2.1} es H o un grupo seleccionado de alquilo-(C₁₋₆), alanol-(C₁₋₆), halo-alquilo-(C₁₋₃), cicloalquilo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, aril-(C₆₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆) mono- o bicíclico, heterociclo-(C₃₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), cicloalquil-(C₃₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), un arilo-(C₆₋₁₀) mono- o bicíclico, un heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, y un heterociclo mono- o bicíclico, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, halógeno, alquilo-(C₁₋₆) y arilo-(C₆₋₁₀),
 45 en tanto que R^{2.2} y R^{2.3}, de forma independiente entre sí, son H o un grupo seleccionado de halógeno, alquilo-(C₁₋₆), cicloalquilo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, aril-(C₆₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀) mono- o bicíclico, heterociclo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, SO₂-(alquilo-(C₁₋₂)), CO-

$R_{2,1}$ y $COOR_{2,1}$, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀) y $COOR^{2,1}$,

o
R²

5 representa un cicloalquilo-(C₃₋₁₀) mono- o policíclico, que opcionalmente puede presentar enlaces de puente de uno o múltiples grupos alquilo-(C₁₋₃) y que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alcohol-(C₁₋₆) ramificado o no ramificado, $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $SO_2NR^{2,2}R^{2,3}$, heterociclo-(C₃₋₁₀), arilo-(C₆₋₁₀), alquilo-(C₁₋₆), aril-(C₆₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), cicloalquilo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico y $NR^{2,2}R^{2,3}$, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, $OR^{2,1}$, oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀) y $NR^{2,2}R^{2,3}$,

10 o
R²

15 representa un arilo-(C₆₋₁₀) mono- o policíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con OH, SH o halógeno, o con uno o múltiples grupos seleccionados de $OR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, cicloalquilo-(C₃₋₁₀), heterociclo-(C₃₋₁₀), alquilo-(C₁₋₆) aril-(C₆₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heterociclo-(C₃₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), SO_2-CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$ y $SO_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, $OR^{2,1}$, oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀) y $NR^{2,2}R^{2,3}$,

o
R²

20 representa un grupo seleccionado de heterociclo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, saturado o insaturado y un heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, que incluye 1 a 4 heteroátomos seleccionados de S, O y N y, opcionalmente, con uno o múltiples grupos seleccionados de halógeno, OH, oxo y SH, o con uno o múltiples grupos seleccionados de $OR^{2,1}$, $SR^{2,1}$, $COOR^{2,1}$, $COR^{2,1}$, alcohol-(C₁₋₆), cicloalquilo-(C₃₋₁₀), arilo-(C₆₋₁₀), alquilo-(C₁₋₆), aril-(C₆₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heterociclo-(C₅₋₁₀), heteroarilo-(C₅₋₁₀), alcohol-(C₁₋₆) y $NR^{2,2}R^{2,3}$, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, $OR^{2,1}$, oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$ y $NR^{2,2}R^{2,3}$,

25 o en donde,
NR¹R²

30 juntos representan un anillo (C₄₋₇) heterocíclico, que opcionalmente puede presentar enlaces de puente, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, $OR^{2,1}$, alcohol-(C₁₋₆), oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), $COOR^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}COO-R^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-R^{2,1}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}SO_2$ -alquilo-(C₁₋₃), $CH_2-NR^{2,2}SO_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CH_2-NR^{2,2}CO-NR^{2,2}R^{2,3}$, $CO-NR^{2,2}R^{2,3}$ y $NR^{2,2}R^{2,3}$,

R³

35 se selecciona de flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, SO_2-CH_3 , $COOR^{2,1}$, un grupo nitrilo y heterociclo-(C₃₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), en donde el heterociclo-(C₃₋₁₀) puede ser mono- o bicíclico y, opcionalmente, puede estar sustituido con un grupo seleccionado de OH, halógeno, oxo, alquilo-(C₁₋₆) y arilo-(C₆₋₁₀),

o

es un grupo seleccionado de alquilo-(C₁₋₆), alquilenilo-(C₂₋₆), alquinilo-(C₂₋₆), arilo-(C₆₋₁₀); aril-(C₆₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heterociclo-(C₃₋₁₀) y cicloalquilo-(C₃₋₁₀), que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de OH, halógeno, oxo, alquilo-(C₁₋₆) y arilo-(C₆₋₁₀),

o

40 R³ representa el grupo $-CO-NR^{3,1}R^{3,2}$,
donde $R^{3,1}$ y $R^{3,2}$ son, independientemente entre sí, H o grupos seleccionados de alquilo-(C₁₋₆), alquilenilo-(C₂₋₆), alquinilo-(C₂₋₆), arilo-(C₆₋₁₀); aril-(C₆₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), mono- o bicíclico, heterociclo-(C₃₋₁₀), heterociclo-(C₃₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆) y heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, en donde el grupo, en cada caso, puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆) y O-alquilo-(C₁₋₆),

o

50 R³ representa el grupo $-NR^{3,3}CO-R^{3,4}$,
en donde $R^{3,3}$ es H o un grupo seleccionado de alquilo-(C₁₋₆), alquilenilo-(C₂₋₆), alquinilo-(C₂₋₆), arilo-(C₆₋₁₀); aril-(C₆₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heterociclo-(C₃₋₁₀) y un heteroarilo-(C₅₋₁₀), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados entre OH, $OR^{2,1}$, oxo, NH_2 , $NR^{2,2}R^{2,3}$, halógeno, alquilo-(C₁₋₆) y arilo-(C₆₋₁₀), y en donde $R^{3,4}$ es H o un grupo seleccionado de alquilo-(C₁₋₆), alquilenilo-(C₂₋₆), alquinilo-(C₂₋₆), alcohol-(C₁₋₆), $OR^{2,1}$, CH_2-O-CO -alquilo-(C₁₋₆), $CH_2-NR^{2,2}R^{2,3}$, $NR^{2,2}R^{2,3}$, arilo-(C₆₋₁₀); aril-(C₆₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilenilo-(C₁₋₆), heterociclo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de S, O y N, y un heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de S, O y N, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, $OR^{2,1}$, oxo, NH_2 , $NR^{2,2}R^{2,3}$, halógeno, alquilo-(C₁₋₆) y arilo-(C₆₋₁₀),

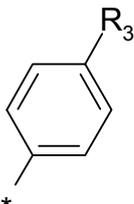
60 o
R³

representa un grupo sulfonamida opcionalmente mono- o di-N-sustituido $SO_2-NR^{3,5}R^{3,6}$,
donde $R^{3,5}$ y $R^{3,6}$ pueden ser, de manera independiente entre sí, alquilo-(C₁₋₆) o arilo-(C₆₋₁₀);

y

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, alquilo-(C₁₋₆), alqueno-(C₂₋₆), alquino-(C₂₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), aril-(C₆₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), heterociclo-(C₃₋₁₀) y un heteroarilo-(C₅₋₁₀), -O-alquilo-(C₁₋₆), -O-arilo-(C₆₋₁₀), -O-heterociclo-(C₃₋₁₀) y -O-heteroarilo-(C₅₋₁₀), -NR^R, fluoro, fluoroalquilo-(C₁₋₆), y fluoroalcoxi-(C₁₋₆), en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente de H y alquilo-(C₁₋₆), y en donde el grupo, en cada caso, puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆) y O-alquilo-(C₁₋₆).

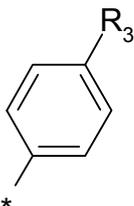
Preferiblemente, esta invención describe un método para preparar el compuesto de la fórmula **1**, en donde R_A es



10 Z representa un halógeno;
 X representa SO;
 R¹ representa H o metilo;
 R² es H o un grupo seleccionado de alquilo-(C₁₋₁₀), alqueno-(C₂₋₆) y alquino-(C₂₋₆), que puede estar
 15 opcionalmente sustituido con halógeno y que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples
 grupos seleccionados de OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, arilo-(C₆₋₁₀), un heterociclo-(C₃₋₁₀) mono-
 o bicíclico, un heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, un cicloalquilo (C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} y
 NR^{2.2}R^{2.3}, los cuales, a su vez, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o múltiples grupos
 20 seleccionados de OH, halógeno, OR^{2.1}, oxo, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), COOR_{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R_{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},
 en tanto que R^{2.1} es H o un grupo seleccionado de alquilo-(C₁₋₆), alcohol-(C₁₋₆), halo-alquilo-(C₁₋₃),
 cicloalquilo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, aril-(C₆₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆)
 mono- o bicíclico, heterociclo-(C₃₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), cicloalquil-(C₃₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), un arilo-(C₆₋₁₀)
 25 mono- o bicíclico, un heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, y un heterociclo mono- o bicíclico,
 saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos
 seleccionados de OH, halógeno, alquilo-(C₁₋₆) y arilo-(C₆₋₁₀),
 en tanto que R^{2.2} y R^{2.3}, de forma independiente entre sí, son H o un grupo seleccionado de
 halógeno, alquilo-(C₁₋₆), cicloalquilo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico, aril-(C₆₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), heteroaril-
 (C₅₋₁₀)-alqueno-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀) mono- o bicíclico, heterociclo-(C₃₋₁₀) mono- o bicíclico,
 heteroarilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, SO₂-(alquilo-(C₁₋₂)), CO-
 30 R_{2.1} y COOR_{2.1}, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o múltiples grupos
 seleccionados de OH, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), arilo-(C₆₋₁₀) y COOR^{2.1},
 o R² representa un cicloalquilo-(C₅₋₁₀) mono- o policíclico, que opcionalmente puede presentar un enlace de
 puente de uno o múltiples grupos alquilo-(C₁₋₃) y que puede estar opcionalmente mono- o polisustituido con
 35 OH o halógeno, o con uno o múltiples grupos seleccionados de alcohol-(C₁₋₃) ramificado o no ramificado,
 OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂NR^{2.2}R^{2.3}, heterociclo-(C₅₋₁₀), fenilo, alquilo-(C₁₋₆), fenil-alqueno-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₆)-
 alqueno-(C₁₋₆), cicloalquilo-(C₅₋₁₀) mono- o bicíclico y NR^{2.2}R^{2.3}, que puede estar opcionalmente sustituido
 con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, OR^{2.1}, oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), fenilo y NR^{2.2}R^{2.3},
 o en donde NR¹R² juntos, representan un anillo (C₄₋₇) heterocíclico, que puede presentar opcionalmente enlaces de
 puente, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y que opcionalmente pueden estar
 40 sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados de OH, OR^{2.1}, alcohol-(C₁₋₆), oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆), arilo-
 (C₆₋₁₀), COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-alquilo-(C₁₋₃),
 CH₂-NR^{2.2}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3} y NR^{2.2}R^{2.3},
 R³ representa flúor, cloro, bromo, yodo o CN; y
 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H y alquilo-(C₁₋₆).

En otra realización preferida, esta invención describe un método para preparar el compuesto de la fórmula **1**, en donde

R_A es

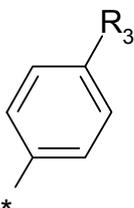


50 R² es alquilo-(C₁₋₁₀), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o múltiples grupos seleccionados de OR^{2.1}, COOR^{2.1} y arilo-(C₆₋₁₀), en donde R^{2.1} es H,

o R^2 representa un cicloalquilo-(C_{5-10}) monocíclico,
o donde NR^1R^2 juntos, representan un anillo (C_{4-7}) heterocíclico.

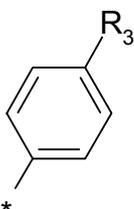
En todavía otra realización preferida, esta invención describe un método para preparar el compuesto de la fórmula **1**,
5 en donde

R_A es



Z representa cloruro;
X representa SO;
10 R^1 representa H; y
 R^4 y R^5 son independientemente H o metilo.

También se describe un método para preparar el compuesto de la fórmula **1**, en donde
 R_A es



15 Z representa cloruro;
X representa SO;
 R^1 representa H;
20 R^3 representa cloruro; y
 R^4 y R^5 son independientemente H o metilo.

También se describe un método para preparar el compuesto de la fórmula **1**, en donde

R_A representa un anillo heteroarilo monocíclico, de cinco o seis miembros, que está opcionalmente sustituido
25 con un grupo consistente en
F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN, OH, -metilo, etilo, propilo, isopropilo, -O-metilo, O-etilo, -COO-metilo, -
COO-etilo, $SO_2-(CH_3)$, $SO-(CH_3)$, $SO_2-(CH_2CH_3)$, $SO-(CH_2CH_3)$, fenilo, -metilen-fenilo, -etilen-fenilo, $-NH_2$, -
30 $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, -metilen- NH_2 , -metilen- $NH(CH_3)$, -metilen- $N(CH_3)_2$,
cicloalquilo-(C_{3-6}), -metilen-cicloalquilo-(C_{3-6}), heterociclo de cinco a seis miembros, saturado o parcialmente
saturado, heteroarilo de cinco a seis miembros y -Het, que puede estar opcionalmente sustituido con un
residuo del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -
COO(CH_3), -O-metilo y -O-etilo.

También se describe un método para preparar el compuesto de la fórmula **1**, en donde

R_A un heterociclo bicíclico, de 9 a 11 miembros, saturado, insaturado o parcialmente saturado, que está
35 opcionalmente sustituido con un residuo del grupo consistente en F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN, OH, -
metilo, etilo, propilo, isopropilo, -O-metilo, O-etilo, -COO-metilo, -COO-etilo, $SO_2-(CH_3)$, $SO-(CH_3)$, SO_2-
(CH_2CH_3), $SO-(CH_2CH_3)$, fenilo, -metilen-fenilo, -etilen-fenilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$,
-metilen- NH_2 , -metilen- $NH(CH_3)$, -metilen- $N(CH_3)_2$, -cicloalquilo-(C_{3-6} -metilen-cicloalquilo-(C_{3-6}), heterociclo
40 de cinco a seis miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, heteroarilo de cinco a seis
miembros, metilen-hetarilo y -metilen-Het,
que puede estar opcionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo consistente en OH, F, Cl,
Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO(CH_3), -O-metilo y -O-etilo.

También se describe un método para preparar el compuesto de la fórmula **1**, en donde

R_A es un anillo de heteroarilo monocíclico, de cinco a seis miembros, seleccionado del grupo consistente en
45 pirrol, pirazol, furano, tiofeno, tiazol, imidazol, oxazol, piridazina, pirimidina, pirazina, tiadiazol, oxadiazol,
isooxazol, isotiazol y piridina, que están opcionalmente sustituidos con un residuo seleccionado del grupo
consistente en F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN, OH, -metilo, etilo, propilo, isopropilo, -O-metilo, O-etilo, -
COO-metilo, -COO-etilo, $SO_2-(CH_3)$, $SO_2-(CH_2CH_3)$, fenilo, -metilen-fenilo, -etilen-fenilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$,
50 $N(CH_3)_2$, -metilen- NH_2 , -metilen- $NH(CH_3)$, -metilen- $N(CH_3)_2$, cicloalquilo-(C_{3-6}), metilen-cicloalquilo-(C_{3-6}),
Het, Hetarilo, -metilen-Hetarilo, y -metilen-Het, en tanto que este residuo puede estar, una vez más,

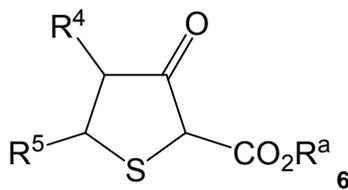
opcionalmente sustituido con uno o múltiples residuos seleccionados del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO(CH₃), -O-metilo y -O-etilo.

También se describe un método para preparar el compuesto de la fórmula 1, en donde

- 5 R_A es un heterociclo de 9 a 11 miembros, seleccionado del grupo consistente en benzoxazol, benzodioxol, dihidrobenzodioxina, benzodioxina, benzisoxazol, benotiazol, benzisotiazol, tienopirimidina, furopirimidina, tienopiridina, fuopiridina, indol, isoindol, quinoxalina, naftiridina, piridopirazina, piridopirimidina, quinolina, isoquinolina, benzoimidazol, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazino[2,3-d]azepina, benzotiofeno, benzofurano, quinazolina, indazol, isobenzofurano y pteridina, residuos que pueden estar opcionalmente sustituidos con
- 10 un residuo adicional, seleccionado del grupo consistente en F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, -metilo, etilo, propilo, isopropilo, -O-metilo, O-etilo, -COO-metilo, -COO-etilo, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂CH₃), fenilo, -metilen-fenilo, -etilen-fenilo, -NH₂, -NH(CH₃), N(CH₃)₂, -metilen-NH₂, -metilen-NH(CH₃), -metilen-N(CH₃)₂, cicloalquilo-(C₃₋₆), metilen-cicloalquilo-(C₃₋₆), Het, Heterilo, -metilen-Heterilo y -metilen-Het,
- 15 residuo que puede estar opcionalmente sustituido, una vez más, con un residuo adicional seleccionado del grupo consistente en OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, -COO(CH₃), -O-metilo y -O-etilo.

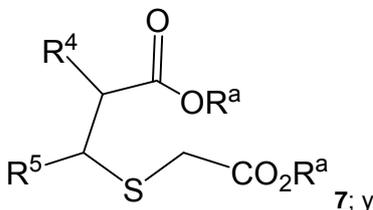
La presente invención se refiere a una síntesis regioselectiva práctica de ésteres del ácido 3-oxo-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico, sin la formación de los regioisómeros no deseados tales como **a3** en la Ecuación 1. Por ejemplo, la

20 invención se refiere a un método para preparar intermedios de la fórmula 6,



que comprende las etapas de:

- 25 a. hacer reaccionar reactivos de las fórmulas HS-CH₂-CO₂R^a y CHR⁵=CR⁴-CO₂R^a para obtener un intermedio de la fórmula 7:



- 30 b. ciclar el intermedio de la fórmula 7 en un disolvente para obtener el intermedio de la fórmula 6, en donde R^a, R⁴-R⁵ son como se han definido en este documento; y en donde el intermedio de la fórmula 6 se puede utilizar en una etapa de reacción subsiguiente, sin necesidad de purificación cromatográfica en esa etapa u, opcionalmente, en todas las etapas posteriores.

35 El tioéster y el éster α,β -insaturado de las fórmulas HS-CH₂-CO₂R^a y CHR⁵=CR⁴-CO₂R^a, respectivamente, se pueden hacer reaccionar bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, con piperidina, para obtener un intermedio de la fórmula 7.

40 En realizaciones preferidas, la anterior etapa de reacción (a) se lleva a cabo en presencia de una base, y la etapa de ciclación (b) se efectúa en presencia de TiCl₄, TiCl₂(O*i*Pr)₂, TiCl(O*i*Pr)₃, TiCl₃(O*i*Pr) o variantes quirales de los mismos, y en presencia de una base amina tal como diisopropiletilamina o trietilamina. En una realización preferida, la variante quiral es BINOL, un BINOL sustituido, dioles quirales, BINAP, DuPhos, Taddols o tartratos.

45 En todavía otra realización preferida, la etapa de ciclación (b) anterior se lleva a cabo en presencia de SnX₄, CuX₂ o NiX₂, en donde X es Cl, Br u OTf y, opcionalmente, en presencia de una base. El disolvente puede ser un disolvente alcohólico o no alcohólico, preferiblemente un disolvente no alcohólico. La etapa de ciclación (b) se puede llevar a cabo a una temperatura entre 0 °C y -78 °C.

50 En una realización de esta invención, el compuesto preparado por medio de los métodos descritos anteriormente éster metílico del ácido (R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d] pirimidin-4-il-lamino)-3-metil-butírico;

(R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butan-1-ol;

{(R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]-((S)-1-fenil-etil)-amina;
 {(R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*] pirimidin-4-il]-ciclohexil-amina; y
 5-óxido de (R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-piperidin-1-il-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*] pirimidina.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

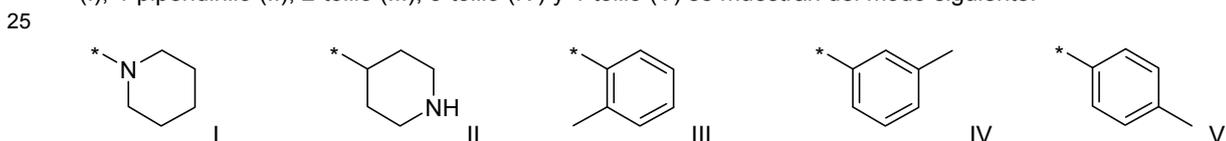
Definición de términos y convenios utilizados

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria, deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, las siguientes expresiones tienen el significado indicado y se adhieren a las siguientes convenciones.

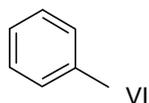
A. Nomenclatura, Expresiones y Convenciones Químicas

Salvo que se exponga lo contrario, todos los sustituyentes son independientes uno de otro. Si, por ejemplo, puede haber una pluralidad de grupos alquilo-(C₁₋₆) como sustituyentes de un grupo, en el caso de tres sustituyentes alquilo-(C₁₋₆), uno puede representar metilo, uno, *n*-propilo y uno *terc*-butilo.

Dentro del alcance de esta solicitud, en la definición de los posibles sustituyentes, estos también se pueden representar en forma de una fórmula estructural. Un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente debe entenderse como que es el punto de unión al resto de la molécula. Además, el átomo del sustituyente que sigue al punto de unión se denomina el átomo en la posición número 1. De esta forma, por ejemplo, los grupos N-piperidinilo (I), 4-piperidinilo (II), 2-tolilo (III), 3-tolilo (IV) y 4-tolilo (V) se muestran del modo siguiente:



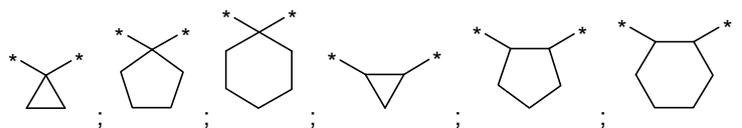
Si no hay asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente, se puede eliminar cualquier átomo de hidrógeno en el sustituyente de cualquier átomo de hidrógeno y la valencia así liberada puede servir como un sitio de unión al resto de una molécula. Así, por ejemplo, VI puede representar 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo y bencilo.



Por la expresión "alquilo-(C₁₋₁₀)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se dan a entender grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono; por la expresión "alquilo-(C₁₋₆)" se dan a entender, en consecuencia, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo-(C₁₋₄)" representa, por lo tanto, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Opcionalmente también pueden usarse las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. para los grupos mencionados. A menos que se indique otra cosa, las definiciones propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

Por la expresión "alquilenos C₁₋₆" (incluyendo los que son parte de otros grupos) se entienden grupos alquilenos ramificados y sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquilenos C₁₋₄" se entienden grupos alquilenos ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren grupos alquilenos con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno o hexileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones propileno, butileno, pentileno y hexileno incluyen todas las posibles formas isómeras de los grupos en cuestión, con el mismo número de carbonos. Por lo tanto, por ejemplo, propilo también incluye 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno y 1,2-dimetiletileno.

Si la cadena de carbonos va a estar sustituida con un grupo que junto con uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquilenos forma un anillo carbocíclico con 3, 5 ó 6 átomos de carbono, éste incluye, entre otros, los siguientes ejemplos de anillos:



5 Por la expresión "alquenilo-(C₂₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquenilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquenilo-(C₂₋₄)" se entienden grupos alquenilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un doble enlace. Se prefieren los grupos alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

15 Por la expresión "alquenileno-(C₂₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquenileno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquenileno-(C₂₋₄)" se entienden grupos alquenileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Son preferidos los grupos alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: etenileno, propenileno, 1-metiletetileno, butenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 1,1-dimetiletetileno, 1,2-dimetiletetileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno o hexenileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno, incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. Así, por ejemplo, propenilo también incluye 1-metiletetileno y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletetileno, 1,2-dimetiletetileno.

25 Por la expresión "alquinilo-(C₂₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquinilo-(C₂₋₄)" se entienden grupos alquinilo ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un triple enlace. Se prefieren los grupos alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propinilo incluye 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo incluye 1, 2- y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo etc.

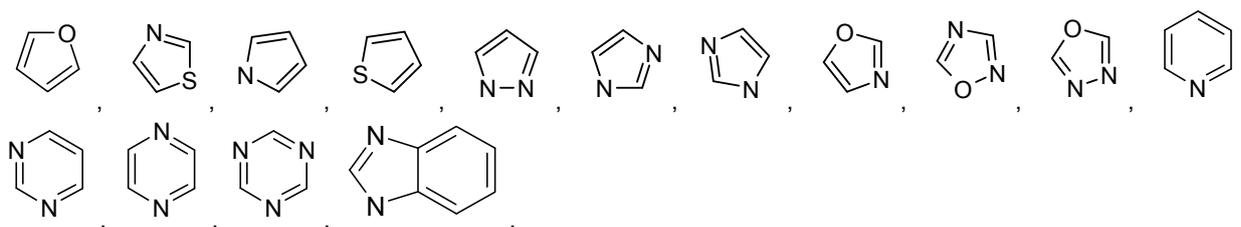
30 Por la expresión "alquilileno-(C₂₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquilileno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y por la expresión "alquilileno-(C₂₋₄)" se entienden grupos alquilileno ramificados y no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilileno con 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno o hexinileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno, incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos pertinentes con el mismo número de carbonos. De esta forma, por ejemplo, propinilo incluye también 1-metiletinileno, y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

40 Por el término "arilo" (incluidos los que forma parte de otros grupos) se entienden sistemas anulares aromáticos con 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: fenilo o naftilo, prefiriéndose fenilo como grupo arilo. A menos que se declare lo contrario, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

45 Por la expresión "arilalquileno-(C₁₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquileno ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con un sistema anular aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: bencilo, 1- o 2-feniletilo o 1- o 2-naftiletilo. A menos que se declare lo contrario, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

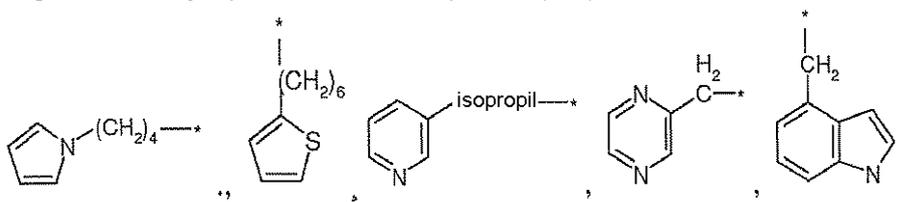
50 Por la expresión "heteroaril-alquileno-(C₁₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden - aunque ya han sido incluidos en la expresión "aril-alquileno-(C₁₋₆)" - grupos alquileno ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con un heteroarilo.

55 Un heteroarilo de este tipo incluye grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros, o anillos de heteroarilo bicíclicos de 5 a 10 miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático. A continuación se proporcionan ejemplos de grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco o seis miembros:



5 A menos que se afirme lo contrario, estos heteroarilos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

Los siguientes son ejemplos de heteroaril-alquilenos-(C₁₋₆):

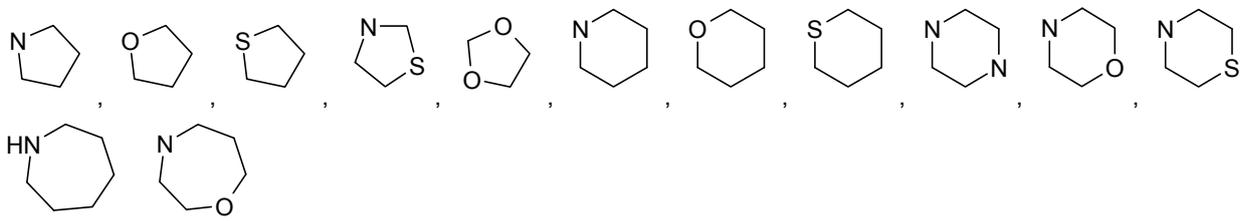


10 Por la expresión "haloalquilo-(C₁₋₆)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con uno o múltiples átomos de halógeno. Por la expresión "haloalquilo-(C₁₋₄)" se entienden grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, que están sustituidos con uno o múltiples átomos de halógeno. Se prefieren grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

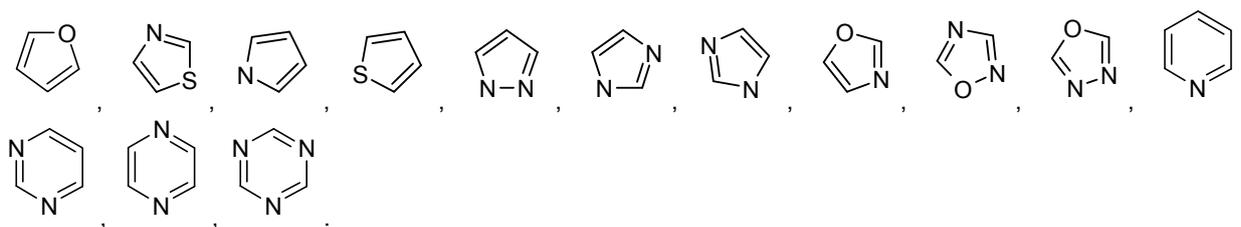
20 Por la expresión "cicloalquilo-(C₃₋₇)" (incluidos los que forman parte de otros grupos) se entienden grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. A menos que se declare lo contrario, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o múltiples grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Por la expresión "cicloalquilo-(C₃₋₁₀)" se entienden, además, grupos alquilo monocíclicos con 3 a 7 átomos de carbono e, igualmente, grupos alquilo bicíclicos con 7 a 10 átomos de carbono, o también grupos alquilo monocíclicos que presentan puentes de al menos carbono-(C₁₋₃).

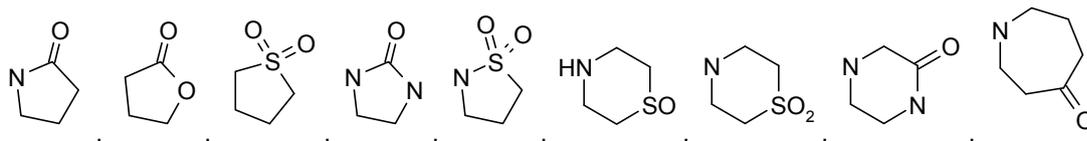
30 Por la expresión "anillos heterocíclicos" o también "heterociclos" se entienden anillos heterocíclicos saturados o insaturados de cinco, seis o siete miembros, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en tanto que, al mismo tiempo, el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono o, si está disponible, a través de un átomo de nitrógeno. Aunque está incluida bajo la expresión "anillos heterocíclicos" o "heterociclo", la expresión "anillos heterocíclicos no aromáticos" define anillos insaturados de cinco, seis o siete miembros. Ejemplos incluyen:



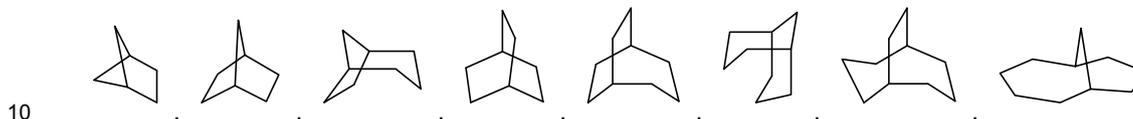
35 Aunque está incluida bajo la expresión "anillos heterocíclicos" o "heterociclo", la expresión "anillos aromáticos heterocíclicos" o "heteroarilo" define grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros, o anillos heteroarílicos bicíclicos de 5 a 10 miembros, que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno y suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático. A continuación se proporcionan ejemplos de grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco o seis miembros:



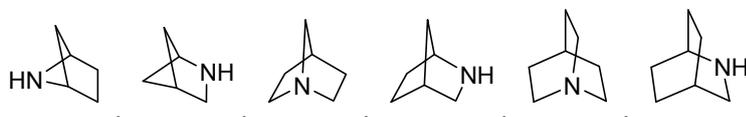
5 A menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico (o "heterociclo") puede estar dotado de un grupo ceto. Los siguientes son ejemplos de esto.



Aunque ya está incluida bajo "cicloalquilo", la expresión "cicloalquilos bicíclicos" designa, por lo general, anillos de carbono bicíclicos de ocho, nueve o diez miembros. Los siguientes se mencionan a modo de ejemplo:



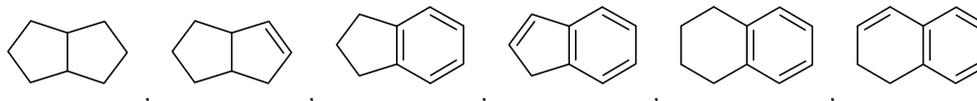
10 Aunque ya está incluida bajo "heterociclo", la expresión "heterociclos bicíclicos" designa, por lo general, anillos bicíclicos de ocho, nueve o diez miembros, que pueden contener uno o múltiples heteroátomos, preferiblemente 1 - 4, más preferiblemente 1 - 3, todavía más preferiblemente 1 - 2 y, en especial, un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno. Al mismo tiempo, el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o, si está disponible, a través de un átomo de nitrógeno del anillo. Los siguientes se mencionan a modo de ejemplo:



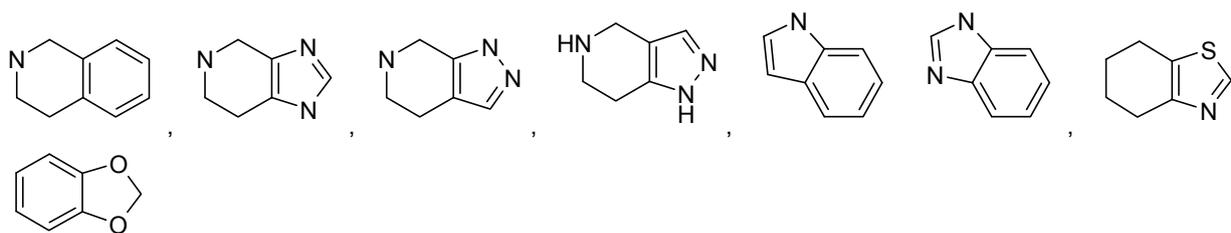
20 Aunque ya ha sido incluido en "arilo", por "arilo bicíclico" se entiende un anillo de arilo bicíclico de 5 a 10 miembros, que contiene suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático. Un ejemplo de arilo bicíclico es naftilo.

25 Aunque ya ha sido incluido en "heteroarilo", por "heteroarilo bicíclico" se entiende un anillo heteroarílico bicíclico de 5 - 10 miembros, que puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y contiene suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático.

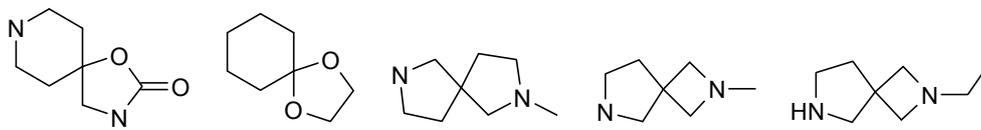
30 Aunque está incluida en la expresión "cicloalquilos bicíclicos" o "arilo bicíclico", la expresión "cicloalquilo condensado" o "arilo condensado" define anillos bicíclicos, en los que el puente que separa los anillos indica un enlace sencillo directo. Los siguientes se mencionan como ejemplos de un cicloalquilo bicíclico condensado:



35 Aunque está incluida por la expresión "heterociclos bicíclicos" o "heteroarilos bicíclicos", la expresión "heterociclos bicíclicos condensados" o "heteroarilos bicíclicos condensados" define hetero-anillos bicíclicos de 5 a 10 miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el puente que separa los anillos indica un enlace sencillo directo. Los "heteroarilos bicíclicos condensados" contienen también suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático. Ejemplos incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



5 Por la expresión "espiroanillos heterocíclicos" (espiro) se entienden anillos espirocíclicos de 5 - 10 miembros, que pueden contener opcionalmente uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que, al mismo tiempo, el anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono o, si está disponible, a través de un átomo de nitrógeno. A menos que se mencione lo contrario, un anillo espirocíclico puede estar dotado de un grupo oxo, metilo o etilo. Ejemplos de estos incluyen:



10 Dentro del alcance de la presente invención, el término "halógeno" o "halo" indica flúor, cloro, bromo o yodo. Salvo que se exponga lo contrario, el flúor, cloro y bromo se consideran los halógenos preferidos.

15 Compuestos de la fórmula general **1** preparados por el método de la presente invención pueden tener grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos tales como, por ejemplo, funciones amina. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula general **1** pueden estar presentes como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos aceptables farmacéuticamente tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético), o como sales con bases farmacéuticamente aceptables tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, cinc o hidróxidos de amonio o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina y trietanolamina, entre otros.

B. Sales, Diastereoisómeros, Enantiómeros, Racematos, Hidratos y Solvatos

25 Los compuestos de la fórmula **1** y expresiones equivalentes pretenden comprender los compuestos de la fórmula **1**, ya sea individualmente, en alguna combinación, o todos ellos, según lo permita el contexto. Tal como se define en este documento, los compuestos de la fórmula **1** incluyen las sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula **1** preparados por el método de la presente invención se pueden convertir en sus sales, especialmente para su uso farmacéutico, en sus sales fisiológica y farmacológicamente aceptables. Estas sales, por una parte pueden estar en forma de las sales de adición de ácido fisiológica y farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula **1** con ácidos orgánicos o inorgánicos. Por otra parte, si R es hidrógeno, el compuesto de la fórmula **1** preparado por el método de la presente invención puede ser convertido también, por una reacción adicional con bases inorgánicas, en sus sales fisiológica y farmacológicamente aceptables con cationes de metales alcalinos o alcalino-térreos como contraiones. Las sales de adición de ácido se pueden preparar, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También se pueden usar mezclas de los ácidos mencionados antes. Las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos de fórmula **1** se preparan preferiblemente usando los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos de los mismos, de los cuales se prefieren los hidróxidos e hidruros de los metales alcalinotérreos, en particular de sodio y potasio, y se prefieren particularmente el hidróxido de sodio y potasio. Los compuestos de la presente invención son de utilidad en forma de base libre y de sal y, en la práctica, el uso de la forma salina equivale al uso de la forma de base. Listas de sales apropiadas se encuentran, por ejemplo, en S.M. Birge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66, 1-19, que se incorpora en su totalidad a este documento como referencia.

Si así se desea, los compuestos de la fórmula general **1** preparados por el método de la presente invención pueden ser convertidos en sus sales, en especial para el uso farmacéutico, en sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables con un ácido inorgánico u orgánico. Los ácidos adecuados incluyen por ejemplo ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico o ácido cítrico. También se pueden usar mezclas de los ácidos mencionados antes.

Los compuestos preparados por el método de la presente invención están opcionalmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros o racematos individuales, en forma de sus tautómeros, así como en forma de sus bases libres o las correspondientes sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido con haluros de hidrógeno, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico. El término "enantiómeros" significa un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Los términos "diastereoisómeros" o "diastereómeros" significan isómeros ópticos que no son imágenes especulares el uno del otro. Las expresiones "mezcla racémica" o "racemato" significan una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales. La expresión "mezcla no racémica" significa una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros individuales.

Los compuestos preparados por el método de la presente invención pueden presentarse, opcionalmente, en forma de racematos, pero se les puede obtener también como enantiómeros puros, es decir, en su forma (*R*) o (*S*). En una realización, los compuestos preparados por el presente método son aquellos que se obtienen como racematos o como la forma (*S*). En otra realización, los compuestos preparados por el presente método están en su forma (*R*).

Los compuestos preparados por el método de la presente invención están opcionalmente en forma de sus isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros o racematos individuales, en forma de sus tautómeros, así como en forma de sus bases libres o las correspondientes sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido con haluros de hidrógeno, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

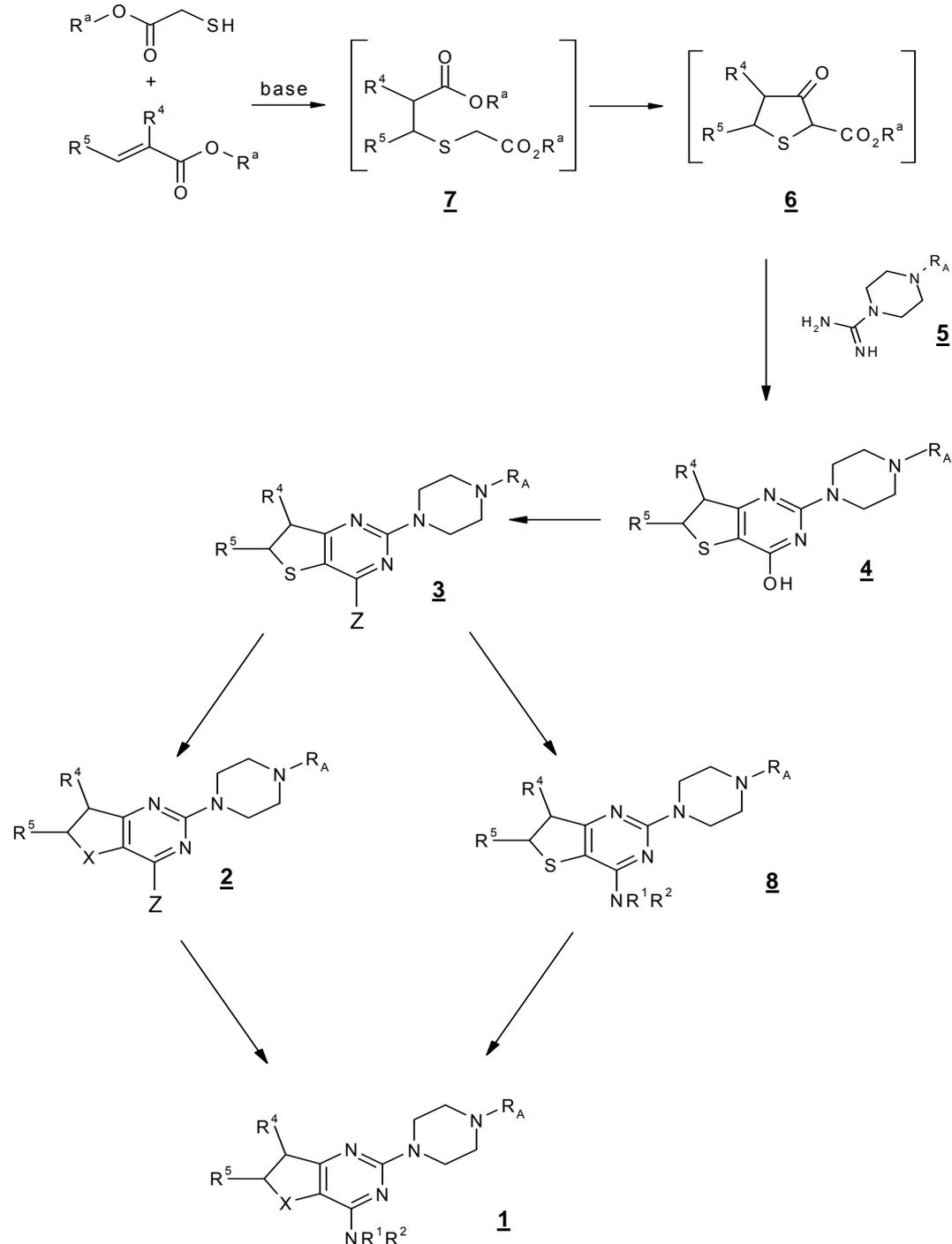
El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto con una o múltiples moléculas de disolvente, o un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula **1**) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando en la red cristalina del sólido cristalino se incorporan una o más moléculas de disolvente. En general, el disolvente seleccionado no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los solvatos incluyen tanto solvatos en fase de solución como solvatos que pueden aislarse. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

Compuestos de dihidrotienopirimidina representativos

*Métodos para Preparar Compuestos de la Fórmula **1** e Intermedios Utilizados en los Mismos*

La presente invención se dirige a un método para preparar compuestos de la fórmula **1**, dihidrotienopirimidinas, y compuestos intermedios usados en la síntesis de los mismos. El método de la presente invención es especialmente útil para la síntesis a gran escala de dihidrotienopirimidinas, porque se puede formar un compuesto intermedio de la fórmula **6** (véase el Esquema 1) a partir de un tioéster de partida y un éster α,β -insaturado, sin necesidad de purificación cromatográfica en subsiguientes etapas de la reacción. Otra ventaja del método de la presente invención es que el compuesto intermedio de la fórmula **4** tiene ya el resto sustituido 4-fenilpiperazin-1-ilo en la posición 2 y, de esta forma, el grupo 4-hidroxilo se puede convertir en un grupo halo y, a continuación, se le puede aminorar para obtener la 2-(fenilpiperazin-1-il)-dihidrotienopirimidina 4-sustituida deseada. Como tal, el presente método supera las limitaciones de la técnica anterior, que describe la creación de un intermedio de 2,4-dihalo-dihidrotienopirimidina, que seguidamente se amina con dos sustituyentes diferentes. El método de la técnica anterior determina la formación de regioisómeros indeseables, que requieren purificación por cromatografía que, a su vez, (a) impide la síntesis a gran escala, y (b) reduce de manera importante el rendimiento global del producto deseado. Por el contrario, el intermedio de la fórmula **4** en el presente método se puede convertir en el correspondiente 4-haluro y ser alquilado con una amina deseable para obtener el producto deseado (fórmula **1**), sin necesidad de una purificación cromatográfica. Por último, se puede lograr la oxidación estereoselectiva de fórmula **3** a fórmula **2**, o de fórmula **8** a fórmula **1**. Ninguna de las etapas del presente método de síntesis requiere temperaturas extremadamente altas o bajas, que pueden resultar difíciles, costosas y potencialmente peligrosas de llevar a cabo en la síntesis a gran escala. De forma similar, ninguna de las reacciones descritas en esta invención requiere radiación de microondas, lo que no es factible en la síntesis a gran escala.

Síntesis General
ESQUEMA 1:



- 5 El Esquema 1 ilustra el método general de síntesis de compuestos de la fórmula **1**, en donde R_A , R^a , R^1-R^5 , Z y X son como se han definido en este documento.

El 3-tioadipato de dialquilo se forma haciendo reaccionar el correspondiente 2-tioetiléster de alquilo con un éster alquílico α,β -insaturado, en presencia de una base. La base es preferiblemente una base orgánica y, preferiblemente, sólo se utiliza una cantidad catalítica. El experto en la técnica puede estar familiarizado con numerosas bases orgánicas adecuadas para esta reacción. Las bases preferidas incluyen aminas terciarias y secundarias tales como trietilamina y piperidina, siendo piperidina la más preferida.

Sin necesidad de destilación ni purificación cromatográfica, el 3-tioadipato de dialquilo se puede ciclar para dar un 3-oxotetrahidrotiofeno-2-carboxilato de alquilo en presencia de una base amina y un catalizador organometálico o ácido Lewis tal como TiCl_4 , $(i\text{-PrO})_2\text{TiCl}_2$, $(i\text{-PrO})_3\text{TiCl}$ y $(i\text{-PrO})\text{TiCl}_3$. Por ejemplo, se puede utilizar $\text{Ti}(\text{OR})_n\text{Cl}_m$, en donde R es alquilo y $n = 1\text{-}3$ y $m+n = 4$. Un ácido Lewis preferido es $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$. También es posible usar variantes quirales de los catalizadores anteriormente mencionados, mediante la adición de ligandos quirales tales como BINOL, BINOLs sustituidos, dioles quirales, BINAP, DuPhos, Taddols, y tartratos. Otros posibles reactivos conocidos por promover condensaciones regioselectivas de Dieckman son compuestos o ácidos Lewis de las fórmulas siguientes: SnX_4 , CuX_2 y NiX_2 , en donde X se selecciona de Cl, Br y $-\text{OTf}$. No se trata de una lista exhaustiva, y el experto en la técnica conocerá otros catalizadores organometálicos apropiados. El experto en la técnica conocerá también bases de amina adecuadas. Sin embargo, son preferibles las bases de amina terciaria, por ejemplo, trietilamina y diisopropil-etilamina. Un disolvente preferible es diclorometano. También se pueden usar otros disolventes tales como tolueno, cloroformo y CCl_4 . Si se utiliza una extinción ácida, se pueden usar ácidos tales como HCl o H_2SO_4 , pero sin limitarse a ellos. Es posible omitir la filtración a través de MgSO_4 o sustituirla por una filtración a través de un medio diferente tal como Na_2SO_4 , celite, carbón, etc. El intervalo de temperatura para llevar a cabo esta reacción se encuentra entre 0°C y -78°C . Este método de preparar los intermedios de la fórmula **6** asegura que la etapa subsiguiente, o la síntesis completa, se puede efectuar sin necesidad de purificación cromatográfica.

En ausencia de destilación de alto vacío o purificación cromatográfica, el 3-oxotetrahidrotiofeno-2-carboxilato de alquilo se puede hacer reaccionar con un intermedio de guanidina para formar el compuesto intermedio de la fórmula **4**. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Los expertos en la técnica deben de conocer las bases adecuadas para esta reacción. Preferiblemente, la base es una base organometálica tal como $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuONa}$, NaOCH_3 , NaOEt , $n\text{-BuLi}$, $t\text{-BuLi}$, NaOH o NaH que se puede utilizar en combinación con otros disolventes (por ejemplo, MeOH , $i\text{-PrOH}$, $t\text{-BuOH}$). La base más especialmente preferida es NaOCH_3 . También se pueden usar otras bases de amina tales como piridina, pirrolidina, trietilamina, o DIPEA. En esta reacción se pueden utilizar muchos disolventes orgánicos diferentes. El experto en la técnica debe de conocer cuál de ellos puede ser apropiado para esta reacción, en especial a la vista de la base seleccionada. Si se usa NaOCH_3 como base, resulta preferible usar metanol como disolvente. Típicamente, esta reacción se calienta por encima de la temperatura ambiente y, más preferiblemente, la reacción se calienta a aproximadamente 60°C o más, o en el caso de que el disolvente sea metanol, la reacción se calienta, preferiblemente, a reflujo. Si se utiliza una extinción ácida, ésta se puede llevar a cabo en ácidos tales como HCl, H_2SO_4 o AcOH . La ciclocondensación tiene lugar con diversas formas de sales de guanidina y su base libre.

Sin purificación cromatográfica, se puede convertir, entonces, el intermedio **4** en el intermedio **3**. Por ejemplo, el grupo hidroxilo se puede convertir en un grupo saliente sulfonilo o sulfonado tal como un tosilato, un mesilato, un besilato, un brosilato, un trifilato o un nosilato. Los alcoholes se pueden convertir en el correspondiente haluro utilizando muchos reactivos y condiciones de reacción diferentes, y un experto en la técnica estará familiarizado con ellas, dado que los ejemplos abundan en la bibliografía. Una posibilidad consiste en utilizar un reactivo de la fórmula POZ_3 , en donde Z es un halógeno. El método preferido es la conversión del grupo hidroxilo en un haluro. El haluro más preferido es aquél en donde Z es Cl. Reactivos preferidos para esta reacción son POCl_3 , SOCl_2 , SO_2Cl_2 , $(\text{COCl})_2$, PCl_5 , $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$, Cl_2 y NCS . Otra posibilidad consiste en unir un grupo saliente a una posición del grupo hidroxilo. Grupos salientes apropiados incluyen F y grupos salientes no haluros incluyen, pero sin estar limitados ellos, NO_2 y N_2 . Los disolventes pueden variar, dependiendo del reactivo elegido, pero cuando se usa POCl_3 , resulta mejor un disolvente orgánico aprótico tal como CH_3CN , CH_2Cl_2 , tolueno, CHCl_3 y éter dietílico. Para la síntesis a gran escala, se utiliza preferiblemente como disolvente CH_3CN . Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, pero es preferible calentar la reacción a aproximadamente 50°C o más, y más preferible calentarla a aproximadamente 60°C o más. De forma similar, un experto en la técnica debe de conocer los reactivos y las condiciones necesarias para convertir un grupo hidroxilo en un sulfonilo saliente. Típicamente, esto se efectúa usando el correspondiente haluro de sulfonilo, por ejemplo, cloruro de tosilo, para formar un tosilato.

Sin purificación cromatográfica, se puede aminor el intermedio **3** con una amina sustituida deseada (NR^1R^2), bajo condiciones básicas, para obtener un compuesto de dihidrotienopirimidina de la fórmula **8**. Bases adecuadas para esta reacción incluyen, pero sin estar limitadas a las mismas, aminas, NaH , $t\text{-BuONa}$, $t\text{-BuOK}$, DBU, $\text{KN}(\text{TMS})_2$, $\text{NaN}(\text{TMS})_2$, $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ y LDA. Otras bases incluyen $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, Et_3N , morfina y piridina. Las bases preferidas para esta reacción con las bases de amina terciaria tales como trietilamina y diisopropiletilamina. El experto en la técnica conocerá disolventes apropiados para esta reacción, por ejemplo, THF, diglima, DMSO, NMP, DMAc, acetonitrilo y agua. Un disolvente preferido es DMSO. Esta reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, pero es preferible calentarla a aproximadamente 60°C o más, y más preferible a aproximadamente 80°C .

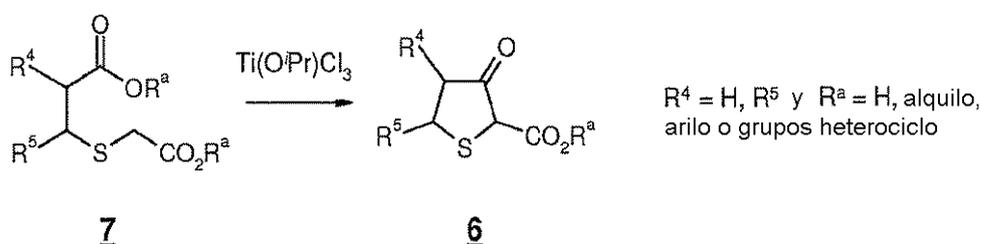
El compuesto de dihidrotienopirimidina de la fórmula **8** se puede oxidar. La oxidación de los sulfuros se puede lograr usando muchos reactivos y condiciones diferentes, y el experto en la técnica los conocerá, puesto que los ejemplos abundan en la bibliografía. Asimismo, el experto en la técnica conocerá los catalizadores quirales que se pueden utilizar en la reacción de oxidación para obtener enantioselectividad. Por ejemplo, la oxidación estereoselectiva se puede llevar a cabo en presencia de un ligando quiral/metal o un oxidante estequiométrico y un disolvente. El ligando quiral/metal puede ser Ti/BINOL, BINOL sustituido, WO_3 /ligando quiral, oxaziridina de Davis, D-

epoxona/oxona, Mn/Salen, Ti/variantes de hidrobenzoína, Ti/ácido mandélico, TiDET, V(acac)₂ o Fe(acac)₃/ligando quiral, en tanto que el oxidante estequiométrico puede ser hidroperóxido de cumeno, peróxido de hidrógeno, solución de hidroperóxido de *t*-butilo, MCPBA, ácidos peroxibenzoicos, oxona o dioxiranos. Las soluciones de hidroperóxido de pueden preparar en disolventes, por ejemplo, decano, nonano, tolueno y agua. Disolventes adecuados para esta reacción incluyen tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, THF o fluorobenceno, por ejemplo. Preferiblemente, la oxidación se lleva a cabo usando hidroperóxido de *t*-butilo, y, más preferiblemente, la oxidación se efectúa usando hidroperóxido de *t*-butilo, Ti(*i*-PrO)₄ y (S)-hidrobenzoína para obtener el enantiómero R en gran exceso.

De manera alternativa, y sin purificación cromatográfica, se puede oxidar el intermedio **3**, tal como se ha descrito anteriormente, para obtener un compuesto intermedio de la fórmula **2**. Seguidamente, el compuesto intermedio de la fórmula **2** se puede aminorar con una amina sustituida, tal como se ha descrito anteriormente, para obtener el compuesto de la fórmula **1** deseado.

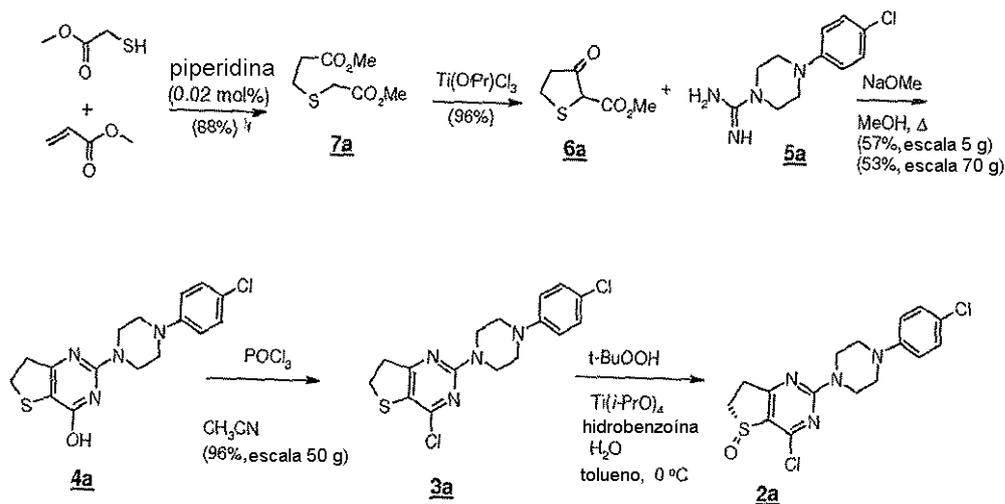
15 Síntesis Específicas

ESQUEMA 2:



El Esquema 2 ilustra la síntesis práctica y regioselectiva e los ésteres del ácido 3-oxo-tetrahidrotiofeno-2-carboxílico. El uso de un catalizador de ácido Lewis, por ejemplo, Ti(OⁱPr)₃, en lugar de una base tal como NaOMe, NaH, R₃N, etc., garantiza que la formación de **6** sea selectiva y se elimine la formación de un regioisómero no deseado (véase, por ejemplo, **a3** de la Ecuación 1). Esta formación regioselectiva elimina la necesidad de una separación cromatográfica intensa de laboratorio e incrementa el rendimiento global del isómero **6** deseado. Adicionalmente, la eliminación de las condiciones básicas durante la reacción y el procesamiento previenen la descomposición del producto aguas abajo. El uso de Ti(OⁱPr)₃ resulta especialmente útil para evitar la formación de productos clorados y de eliminación que aparecen cuando se emplean otros ácidos Lewis tales como TiCl₄.

ESQUEMA 3:



Los siguientes experimentos pertenecen a la síntesis específica que se ilustra en el Esquema 3.

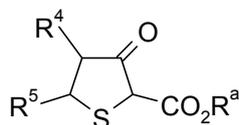
4-(4-cloro-fenil)-piperazina-1-carboxamida (**5a**):

5 A una suspensión de 20,01 g de 1-(4-clorofenil)piperazina en 60 mL de etanol se agregan 10,44 g de hidrocloreto de pirazol-1-carboxamida y 55 mL de diisopropiltilamina. A continuación, la reacción se agita a reflujo. Después de 6 h, se agregan 1,50 g (0,14 g) adicionales de pirazol. Después de mantener a reflujo durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla turbia se concentra a aproximadamente la mitad de su volumen. Se agrega agua (30 mL) y la mezcla se agita durante la noche. El sólido de color blanco se filtra, se enjuaga con agua (2 x 10 mL) y se seca bajo presión reducida a 50 °C, lo que proporciona 11,88 g de 4-(4-cloro-fenil)-piperazina-1-carboxamida en forma de sólido de color blanco. El filtrado turbio se concentra adicionalmente y precipita una segunda recuperación de producto, que se seca para dar 5,13 g de 4-(4-cloro-fenil)-piperazina-1-carboxamida (rendimiento global de 99%).

3-oxotetrahidrotiofeno-2-carboxilato de metilo (**6a**):

15 Se carga TiCl₄ (668 mL de una solución 1,0 M en CH₂Cl₂) en un reactor inertizado y seco, de 2 L, provisto de camisa, sonda de temperatura, agitador mecánico y embudo de goteo. La solución se enfría a -10°C. Se agrega isopropanol (51 mL) a -10 °C y la mezcla se agita durante 30 min. Se agrega una solución de 3-tioadipato de dimetilo (3-[(2-metoxi-2-oxoetil)tio]propanoato de metilo), (**7a**, 120 g) y CH₂Cl₂ (500 mL) lentamente durante 1 h, manteniendo la temperatura interna a o por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a -10°C. Se agrega, gota a gota, Et₃N (287 mL) durante 1 h, manteniendo la temperatura interna en o por debajo de -10°C. Tras finalizar la adición, se agita durante 1-2 h y, a continuación, se enfría la mezcla a -10°C y se agrega HCl 3 N (aprox. 800 mL). La mezcla se calienta a 30°C y se agita vigorosamente durante un mínimo de 1 h. Se recoge la capa orgánica y la acuosa se extrae dos veces con diclorometano (aprox. 500 mL por lavado). La porción orgánica combinada se lava dos veces con agua (aprox. 500 mL). La solución se filtra a través de una almohadilla delgada de MgSO₄, y se enjuaga con diclorometano. Se eliminan los elementos volátiles por destilación (temp. = 25 °C, presión = 35 torr) para dar un aceite de color pardo (116 g, 75% ensayo, 87% de rendimiento). El material bruto se utiliza de inmediato, o se conserva bajo una capa de nitrógeno o argón, y se mantiene refrigerado hasta que esté listo para ser usado. El producto es aproximadamente una mezcla 12 : 1 de tautómeros ceto : enol por RMN. ¹H RMN (400MHz,CDCl₃) tautómero ceto: δ 4,03 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,31 (ddd, J = 7,5, 8,0, 11,5 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 3,5, 8,0, 11,5 Hz, 1H), 2,84 (ddd, J = 3,5, 7,5, 18,0 Hz, 1H), 2,66 (ddd, J = 8,5, 8,5, 18,0 Hz, 1H); tautómero enol: 10,47 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 2H), 2,95 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 2H); MSCG para C₆H₈O₃S (M⁺): calculado 160, hallado 160.

Además, se preparan los siguientes análogos por medio del método experimental que se acaba de describir:



R⁵ = Me
R⁵ = Et
R⁵ = Ph
R⁵ = Me₂
R⁴ = Me

2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (**4a**):

40 En un reactor inertizado, provisto de camisa de refrigeración, termómetro de termopar, agitador mecánico y conducción de N₂, se deposita guanidina (5,70 g). Se agrega metanol (140 mL). Se agrega una solución de NaOMe al 25% en metanol (224 mL). Se agrega al reactor 3-oxotetrahidrotiofeno-2-carboxilato de metilo (**6a**, 62,1 g). Se agita a reflujo durante 3-7 h. La mezcla se enfría a 22-25°C. La mezcla de reacción se neutraliza lentamente a pH = 6 con el HCl 2 M citado anteriormente (aprox. 250 mL de solución). La mezcla se agita a 22-25°C durante 3 h (mínimo). El sólido resultante se recoge por filtración. La torta se lava dos veces con isopropanol (aprox. 50 mL por lavado) y 2-5 veces (aprox. 50 mL por lavado) con agua. La torta se seca al aire en el embudo de filtración durante un mínimo de 2 h. Se seca en un horno de vacío bajo presión reducida durante la noche a 50°C para dar 56,2 g (55%) de producto en forma de sólido de color blancuzco. ¹H RMN (400MHz,CDCl₃) δ 11,51 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 4H), 3,25(dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 2H); ¹³C RMN (400MHz, CDCl₃) δ 150,5, 129,6, 123,7, 118,1, 48,6, 45,3, 38,5, 28,9 (se omiten 8 señales debido a solapamiento). LCMS (ESI) para C₁₆H₁₈ClN₄OS (M+H)⁺: calculado 349,1, hallado. 349,1.

4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (**3a**):

55 En un reactor inertizado y seco, provisto de camisa y equipado con un agitador mecánico, termómetro de termopar, embudo de goteo y conducción de N₂, se deposita 2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (**4a**, 50,4 g). Se agrega al reactor acetonitrilo (250 mL), seguido de POCl₃ (14,8 mL), manteniendo la temperatura a 25-35°C. Se agita a 60°C durante 4-6 h y, a continuación, la temperatura interna se lleva a 23 ± 2°C. En un reactor diferente, se prepara una solución acuosa de NaOH 2N (aprox. 250 mL). El contenido del primer

reactor se vierte en el reactor que contiene el NaOH 2N, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla anterior se agita a 23 ± 2 °C durante 16 h y el sólido se recoge por filtración. La torta se lava 3-5 veces con agua (aprox. 50 mL por lavado), la torta se seca al aire (succión) durante 3-4 h y, a continuación, se sigue secando en un horno de vacío a 50°C durante un mínimo de 16 h. El sólido resultante (96,0 g, 95%) se transfiere a un recipiente adecuado y se almacena bajo nitrógeno o argón. RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.26 (m, 2H), 6.82-6.93 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 4H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.15-3.21 (m, 4H); ¹³C RMN (400MHz, CDCl₃) δ 172,8, 160,4, 152,9, 150,1, 129,4, 125,4, 119,8, 118,1, 77,6, 49,6, 44,4, 38,0, 29,3 (se omiten 4 señales debido a solapamiento); LCMS (ESI) para C₁₆H₁₇Cl₂N₄S (M+H)⁺: calculado 367,1, hallado. 367,0.

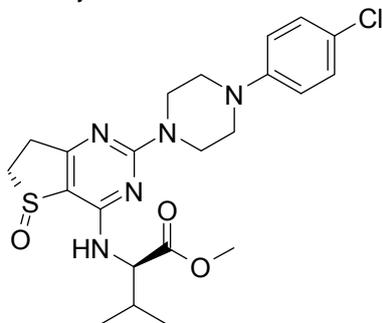
5-óxido de (R)-4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (**2a**):

Usando un reactor provisto de camisa con agitación mecánica a 400 rpm, se introducen (S)-hidrobenzoína (292 mg) y tolueno (50 mL), seguidos de Ti(*i*-PrO)₄ (0,20 mL) y agua (0,25 mL). La mezcla se agita a 20 °C durante 30 min. A continuación, se agrega 4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (**3a**, 5,00 g) y se agita la mezcla durante 15 min a 20 °C, antes de enfriarla a 0 °C (tardó 20 min). Se agrega TBHP (acuoso al 70%) (0,75 mL) a la mezcla de reacción y se agita durante 23 h a 0°C. La reacción alcanzó una conversión de 96% y 89% de ee. Se extingue con Na₂SO₃ al 5% (20 mL). Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con diclorometano (50 mL). Se combinan las capas orgánicas y se lava con agua (20 mL), se seca (MgSO₄), filtra y concentra, dando el sulfóxido deseado (4,6 g, rendimiento de 88%, 89% de ee). El producto puede recrystalizar en THF/agua (5:1) con una buena recuperación para dar >96% de material ee. RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,26 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 2H), 3,90-4,20 (m, 4H), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,00-3,30 (m, 7 H); ¹³C RMN (400MHz, CDCl₃) δ 177,5, 162,5, 160,7, 149,8, 129,4, 125,7, 123,9, 118,2, 49,6, 46,5, 44,7, 44,4, 33,7 (se omiten 3 señales debido a solapamiento); LCMS (ESI) para C₁₆H₁₇Cl₂N₄OS (M+H)⁺: calculado 383,1, hallado. 383,0.

Ejemplos Adicionales

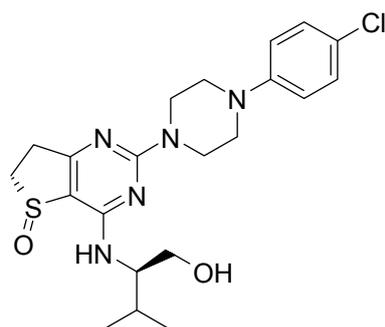
Los siguientes compuestos se preparan por la aminación del 5-óxido de (R)-4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina (**2**), descrita anteriormente, con diversas aminas o aminoácidos, tal como se detalla más adelante.

Éster metílico del ácido (R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d] pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butírico:



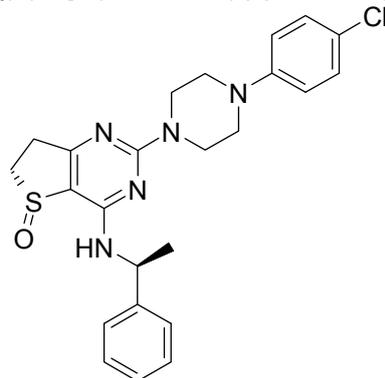
Se siguió el procedimiento para la formación de (R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butan-1-ol (con la excepción de que se omitió la recrystalización en IPA), comenzando con 5-óxido de (R)-4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina y éster metílico de D-valina (1,3 equiv). Como resultado, se obtuvo el producto bruto con un rendimiento de 85%. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,26 (m, 2H), 6,82-6,90 (m, 2H), 5,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,98 (bs, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (ddd, J = 7,5, 7,5, 15,0 Hz, 1H), 3,36 (ddd, J = 8,0, 8,0, 15,0 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 4H), 2,95-3,10 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,00-1,07 (m, 6H); ¹³C RMN (500MHz, CDCl₃) δ 174,8, 172,8, 163,1, 159,8, 150,2, 129,4, 125,4, 118,0, 109,0, 59,6, 59,5, 52,3, 50,4, 49,7, 44,1, 33,0, 31,3, 19,4, 19,1 (se omitieron 3 señales debido a solapamiento). LCMS (ESI) para C₂₂H₂₉ClN₅O₃S (M+H)⁺: calculado 478,2, hallado. 478,1.

(R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d] pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butan-1-ol:



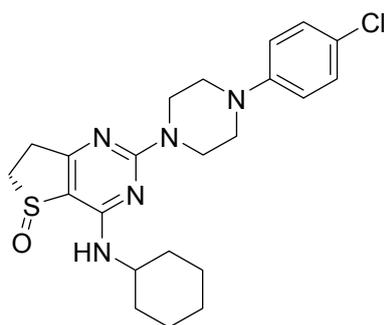
En un matraz de 3 bocas y fondo redondo, equipado con sonda de temperatura, entrada de nitrógeno y barra de agitación, se deposita 5-óxido de (R)-4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina (0,10 g), D-valinol (46,8 mg) y DMSO (2 mL). Se agrega diisopropiletilamina (0,1 mL) y la mezcla se calienta a 80 °C con agitación durante 2 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua lentamente (3-5 mL) que hace precipitar el producto en forma de sólido de color blancuzco. El sólido se filtra y se enjuaga con agua. Se seca el sólido durante 12 h a 50 °C bajo vacío, proporcionando (R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*] pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butan-1-ol (0,21 g, 92% de rendimiento) en forma de sólido de color blancuzco. Se recrystaliza en IPA/H₂O (15 volúmenes / 0,5 volúmenes) para dar un material con una pureza > 99%. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,26 (m, 2H), 7,00 (bs, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 4,02-4,12 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 4H), 3,68-3,85 (m, 3H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 4H), 2,94-3,08 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); ¹³C RMN (400MHz, CDCl₃) δ 174,6, 163,1, 160,, 150,1, 129,4, 125,3, 118,0, 107,6, 63,9, 58,6, 49,6, 44,1, 33,0, 29,7, 20,2, 19,8 (se omiten 5 señales debido a solapamiento); LCMS (ESI) para C₂₁H₂₉ClN₅O₂S (M+H)⁺: calculado 450,2, hallado. 450.1.

{(R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*] pirimidin-4-il}-((S)-1-fenil-etil)-amina:



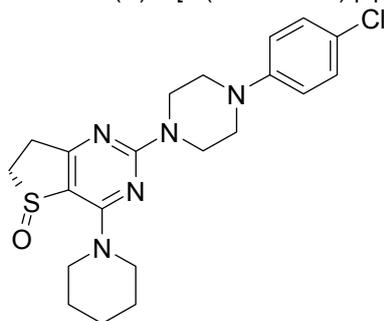
Se siguió el procedimiento para la formación de (R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butan-1-ol (sustituyendo la recrystalización en IPA/H₂O con un enjuague en IPA/H₂O), comenzando con (R)-4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-*d*]pirimidina y (S)-metil-bencilamina. El resultado fue la obtención de un producto purificado, con un rendimiento de 57%. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,28 (m, 4H), 7,05-7,17 (m, 3H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,19 (dddd, *J* = 7,0, 7,0, 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,80-4,00 (m, 4H), 3,58 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 16,0 Hz, 1H), 3,34 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 16,0 Hz, 1H), 2,90-3,20 (m, 6H), 1,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C RMN (400MHz, CDCl₃) δ 174,6, 163,2, 159,2, 150,2, 144,4, 129,4, 128,6, 127,1, 126,3, 125,3, 118,0, 108,5, 51,1, 50,2, 49,6, 44,1, 33,0, 23,2 (se omitieron 6 señales debido a solapamiento); LCMS (ESI) para C₂₄H₂₇ClN₅OS (M+H)⁺: calculado 468,2, hallado. 468.3.

{(R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*] pirimidin-4-il}-ciclohexil-amina:



Se siguió el procedimiento para la formación de (R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butan-1-ol (sustituyendo la recristalización en IPA/H₂O por enjuagues en IPA/H₂O), comenzando con 5-óxido de (R)-4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina ciclohexilamina. El producto purificado se obtuvo con un rendimiento de 77%. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,24 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 2H), 5,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,88-4,02 (m, 5H), 3,58 (ddd, J = 7,5, 7,5, 15,0 Hz, 1H), 3,31 (ddd, J = 8,0, 8,0, 15,5 Hz, 1H), 3,12-3,22 (m, 4H), 2,90-3,06 (m, 2H), 1,10-2,00 (m, 10H); ¹³C RMN (400MHz, CDCl₃) δ 174,3, 163,4, 159,3, 150,2, 129,3, 125,3, 118,0, 108,5, 50,1, 50,0, 49,6, 44,1, 33,1, 33,0, 32,8, 25,9, 25,4, 25,3 (se omitieron 4 señales debido a solapamiento); LCMS (ESI) para C₂₂H₂₉ClN₅OS (M+H)⁺: calculado 446,2, hallado. 446,2.

5-óxido de (R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-4-piperidin-1-il-6,7-dihidro-tieno[3,2-d] pirimidina:



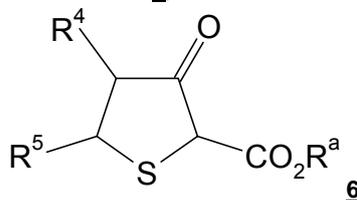
Se siguió el procedimiento para la formación de (R)-2-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-oxo-6,7-dihidro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pirimidin-4-il-amino)-3-metil-butan-1-ol (sustituyendo la recristalización en IPA/H₂O por enjuagues con IPA/H₂O), comenzando con 5-óxido de (R)-4-cloro-2-[4-(4-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-6,7-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidina y piperidina. El producto purificado se obtuvo con un rendimiento de 61%.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,24 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 4H), 3,80-3,95 (m, 4H), 3,68 (ddd, J = 8,0, 8,0, 16,0 Hz, 1H), 3,13-3,20 (m, 4H), 2,96-3,13 (m, 3H), 1,60-1,80 (m, 6H); ¹³C RMN (400MHz, CDCl₃) δ 177,7, 162,3, 159,9, 150,2, 129,4, 125,3, 118,0, 109,8, 49,7, 48,3, 48,0, 44,1, 32,8, 26,1, 24,9 (se omitieron 6 señales debido a solapamiento); LCMS (ESI) para C₂₁H₂₇ClN₅OS (M+H)⁺: calculado 432,2, hallado. 432,3.

Otros ejemplos de compuestos de dihidrotienopirimidina que se pueden preparar de manera análoga a los métodos de síntesis que se describen en este documento, se encuentran en la publicación de EE.UU. N° 2008/0096882A1, que se incorpora como referencia en su totalidad. Estos compuestos son apropiados como inhibidores de PDE4 y tienen valores de Cl₅₀ menores o iguales a 1 μmol.

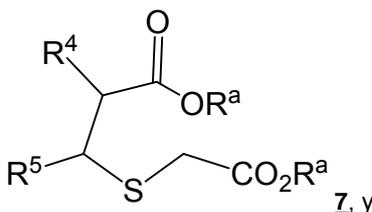
REIVINDICACIONES

1.- Un método para preparar intermedios de la fórmula **6**,



5 que comprende las etapas de:

- a. hacer reaccionar reactivos de las fórmulas $\text{HS-CH}_2\text{-CO}_2\text{R}^a$ y $\text{CHR}^5=\text{CR}^4\text{-CO}_2\text{R}^a$ para obtener un intermedio de la fórmula **7**:



10 b. ciclar el intermedio de la fórmula **7** en un disolvente para obtener el intermedio de la fórmula **6**, en donde

R^a es alquilo y en donde

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, alquilo-(C₁₋₆), alqueno-(C₂₋₆), alquino-(C₂₋₆), arilo-(C₆₋₁₀), aril-(C₆₋₁₀)-alquilo-(C₁₋₆), heteroaril-(C₅₋₁₀)-alquilo-(C₁₋₆), heterociclo-(C₃₋₁₀) y un heteroarilo-(C₅₋₁₀), -O-alquilo-(C₁₋₆), -O-arilo-(C₆₋₁₀), -O-heterociclo (C₃₋₁₀) y -O-heteroarilo-(C₅₋₁₀), -NR'R'', fluoro, fluoro-alquilo-(C₁₋₆) y fluoro-alcoxi-(C₁₋₆), en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de H y alquilo-(C₁₋₆), y en donde el grupo en cada caso puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH, oxo, halógeno, alquilo-(C₁₋₆) y O-alquilo-(C₁₋₆),

20 y en donde el intermedio de la fórmula **6** se puede utilizar en una etapa de reacción subsiguiente, sin necesidad de purificación cromatográfica en esa etapa u, opcionalmente, en todas las etapas posteriores.

2.- El método según la reivindicación 1, en el que la variante quiral se obtiene agregando BINOL, un BINOL sustituido, dioles quirales, BINAP, DuPhos, Taddols o tartratos.

25 3.- El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de ciclación (b) se lleva a cabo en presencia de SnX_4 , CuX_2 o NiX_2 , en donde X es Cl, Br u OTf y, opcionalmente, en presencia de una base.

4.- El método según la reivindicación 1, en el que el disolvente es un disolvente alcohólico o no alcohólico.

30 5.- El método según la reivindicación 1, en el que la etapa de ciclación (b) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 °C y -78 °C.