

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 290**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10790569 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2513119**

54 Título: **Derivados de 3,4,4A,10B-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina**

30 Prioridad:

18.12.2009 EP 09179982

19.03.2010 US 315552 P

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

09.10.2014

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)

Byk-Gulden-Strasse 2

78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

FLOCKERZI, DIETER;

STENGEL, THOMAS;

MANN, ALEXANDER;

OHMER, HARALD;

KAUTZ, ULRICH;

WEINBRENNER, STEFFEN;

FISCHER, STEFAN;

ZITT, CHRISTOF;

HATZELMANN, ARMIN;

DUNKERN, TORSTEN;

HESSLINGER, CHRISTIAN;

MAIER, THOMAS;

TENOR, HERMANN;

BRAUN, CLEMENS;

KÜLZER, RAIMUND y

MARX, DEGENHARD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 505 290 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

Derivados de 3,4,4A,10B-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina.

Campo de aplicación de la invención

5 La invención se refiere a nuevos compuestos de 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina, que se usan en la industria farmacéutica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

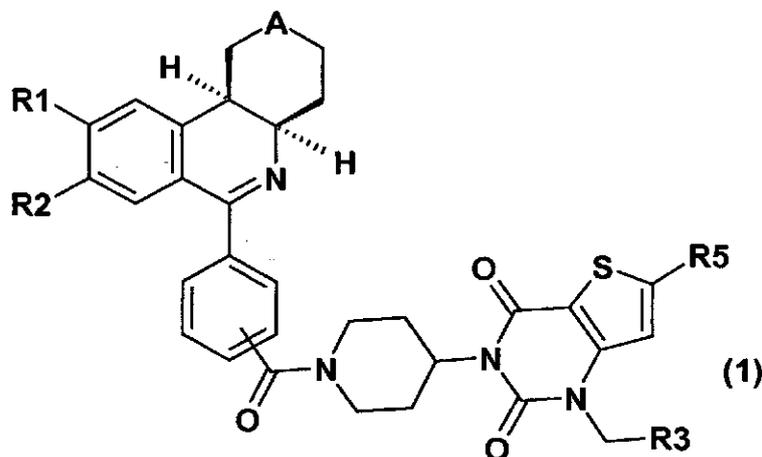
Antecedentes de la técnica

En la solicitud de patente internacional WO 2006027345 se describen compuestos de 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina como inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4.

Descripción de la invención

10 Ahora se ha encontrado que los compuestos de 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina, que se describen con más detalle a continuación, tienen propiedades sorprendentes y en particular ventajosas.

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1:



en la que:

15 A es S, S(O) o S(O)₂,

cualquier

R1 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

20 R2 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

o

R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2,

25 R3 es un anillo heterocíclico de cinco miembros, que está sustituido por R4 y se selecciona de pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tetrazol-2-ilo o tetrazol-5-ilo, en la que

R4 es alquilo C1-4, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, propiloximetilo, etoxietilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfaniletilo, metilsulfanilpropilo, etilsulfanil-metilo, propilsulfanilmetilo o etilsulfaniletilo,

30 R5 es fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7, en la que

R6 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4 y

R7 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4 o R6 y R7 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2

o un estereoisómero del compuesto.

Alquilo C1-4 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Alquilo C1-2 es un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 2 átomos de carbono. Son ejemplos etilo y metilo.

- 5 Alcoxi C1-4 es un grupo que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono que se pueden mencionar en este contexto son, por ejemplo, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, propoxi, isopropoxi, etoxi y metoxi.

Alcoxi C1-2 es un grupo, que además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 a 2 átomos de carbono. Son ejemplos etoxi y metoxi.

- 10 Alquilenodioxo C1-2 representa, por ejemplo, el grupo metilenodioxo [-O-CH₂-O-] y el etilenodioxo [-O-CH₂-CH₂-O-].

Alcoxi C1-4 que está completamente o predominantemente sustituido por flúor es, por ejemplo, el radical 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, el perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi y en particular el 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el trifluorometoxi y el difluorometoxi, de los que se prefiere el radical difluorometoxi. "Predominantemente" respecto a esto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C1-4 son reemplazados por átomos de flúor.

- 15 Alcoxi C1-2 que está completamente o predominantemente sustituido por flúor es, por ejemplo, el radical perfluoroetoxi, el 1,2,2-trifluoroetoxi, el 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, el 2,2,2-trifluoroetoxi, el trifluorometoxi y el difluorometoxi, de los que se prefiere el radical difluorometoxi. "Predominantemente" respecto a esto significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C1-2 son reemplazados por átomos de flúor.

- 20 Cicloalcoxi C3-7 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o cicloheptiloxi.

Cicloalcoxi C3-5 representa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi o ciclopentiloxi.

Cicloalquilmetoxi C3-7 representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi o cicloheptilmetoxi.

Cicloalquilmetoxi C3-5 representa ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi o ciclopentilmetoxi.

- 25 Halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferido flúor, cloro o bromo.

Se tiene que entender que en los anillos heterocíclicos de cinco miembros R3 que están sustituidos por R4, el sustituyente R4 reemplaza el átomo de hidrógeno del grupo -N(H)- en los anillos heterocíclicos de cinco miembros que contienen un grupo -N(H)-, tal como por ejemplo, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol y tetrazol-5-ilo. En todos los demás anillos heterocíclicos de cinco miembros, que están sustituidos por R4, tales como por ejemplo, isoxazol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol y 1,3,4-tiadiazol, el sustituyente R4 reemplaza un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono del anillo. Todos los anillos heterocíclicos de cinco miembros R3 están unidos vía un átomo de carbono del anillo al resto de la molécula.

- 30 La única exención a estas reglas es el anillo de tetrazol-2-ilo. En el caso, R3 representa tetrazol-2-ilo, el anillo de tetrazol-2-ilo está unido vía un átomo de nitrógeno del anillo al resto de la molécula y R4 no reemplaza el átomo de hidrógeno del grupo -N(H)-, sino el átomo de hidrógeno del grupo -C(H)-.

- Los anillos heterocíclicos de cinco miembros ejemplares R3 sustituido por R4 que se pueden mencionar son: 1-metil-1 H-imidazol-2-ilo, 1-etil-1 H-imidazol-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 3-etil-tiofen-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilpropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1 H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-etil-1 H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-metil-1 H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-etil-2H-tetrazol-2-ilo, 5-metil-2H-tetrazol-2-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-

metilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo o 2-etilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo, de los que se prefieren 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-etil-2H-tetrazol-2-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y se prefieren en particular 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo o 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo.

Anillos fenólicos ejemplares sustituidos por R6 o por R6 y R7, que se pueden mencionar son: 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo o 2,5-dimetoxifenilo.

La parte del compuesto de la fórmula 1 que se une vía un grupo carbonilo al grupo fenilo en la posición 6 del sistema de anillos de la 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina se puede unir o en posición orto, meta o para en relación al enlace al sistema de anillos de la 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina. Se prefiere una unión a la posición meta o para, en particular se prefiere una unión en posición para.

"Estereoisómero" como parte de la expresión "o un estereoisómero del compuesto" quiere decir que en los compuestos de la fórmula 1 en el caso A representa S(O), existen dos estereoisómeros y estos dos estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la invención (respectivamente dentro del alcance de la reivindicación particular). Se fija la configuración absoluta de los compuestos de la fórmula 1 en los centros estereogénicos en las posiciones 4a y 10b y R está en la posición 4a y R en la posición 10b.

En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

A es S, S(O) o S(O)₂,

cualquier

R1 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

R2 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

o

R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2,

R3 es 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-imidazol-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 3-etil-tiofen-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilpropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1 H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-etil-1 H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-metil-1 H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-etil-2H-tetrazol-2-ilo, 5-metil-2H-tetrazol-2-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo o 2-etilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo,

R5 es fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7 en la que

R6 es flúor, metilo o metoxi y

R7 es flúor, metilo o metoxi

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, cualquier

R1 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

R2 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

5 o

R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxi C1-2,

R3 es 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo o 2-etilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo y

R5 es fenilo no sustituido,

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

A es S, S(O) o S(O)₂,

25 R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi,

R3 es 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-etil-2H-tetrazol-2-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y

35 R5 es fenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo o 2,5-dimetoxifenilo.

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

A es S, S(O) o S(O)₂,

40 R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi,

R3 es 1-etil-pirazol-3-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y

R5 es fenilo no sustituido,

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

A es S, S(O) o S(O)₂,

R1 es metoxi o etoxi,

5 R2 es metoxi,

R3 es 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo o 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo,

R5 es 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo o 2,5-dimetoxifenilo,

o un estereoisómero del compuesto.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

A es S, S(O) o S(O)₂,

R1 es metoxi o etoxi,

R2 es metoxi,

15 R3 es 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 3-propoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo o 5-etil-2H-tetrazol-2-ilo y

R5 es fenilo no sustituido,

o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

20 A es S, S(O) o S(O)₂,

R1 es etoxi,

R2 es metoxi,

R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo o 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo,

R5 es 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo o 2-metoxi-5-fluorofenilo,

25 o un estereoisómero del compuesto.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

A es S, S(O) o S(O)₂,

R1 es etoxi,

R2 es metoxi,

30 R3 es 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo,

R5 es fenilo no sustituido,

o un estereoisómero del compuesto.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que

A es S, S(O) o S(O)₂,

R1 es etoxi,

R2 es metoxi,

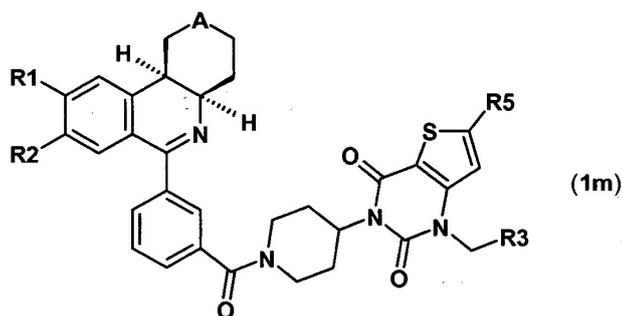
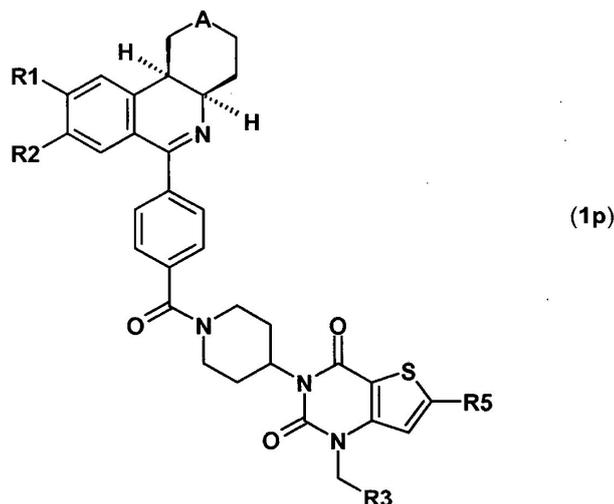
R3 es 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-

oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo,

R5 es fenilo no sustituido,

o un estereoisómero del compuesto.

- 5 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m



en las que A, R1, R2, R3 y R5 son como se definió anteriormente

o un estereoisómero del compuesto.

- 10 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m en la que R5 es fenilo no sustituido y A, R1, R2 y R3 son como se definió anteriormente o un estereoisómero del compuesto.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A, R1, R2, R3 y R5 son como se definió anteriormente.

- 15 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que R5 es fenilo no sustituido y A, R1, R2 y R3 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1m o un estereoisómero del mismo, en la que A, R1, R2, R3 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1m o un estereoisómero del mismo, en la que R5 es fenilo no sustituido y A, R1, R2 y R3 son como se definió anteriormente.

- 20 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que A es S y R1, R2, R3 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1, en la que A es S, R5 es fenilo no sustituido y R1, R2 y R3 son como se definió anteriormente.

- 25 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1p o 1m, en la que A es S y R1, R2, R3 y R5 son como se definió anteriormente.

mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

5 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

10 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

15 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

20 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

25 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

30 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

35 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1p o 1m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

40 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

45 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

50 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como

se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1p o 1m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

- 5 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

10 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

- 15 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

- 20 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

25 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

- 30 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

- 35 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

40 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

- 45 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

- 50 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula 1 p o 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

5 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 p o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

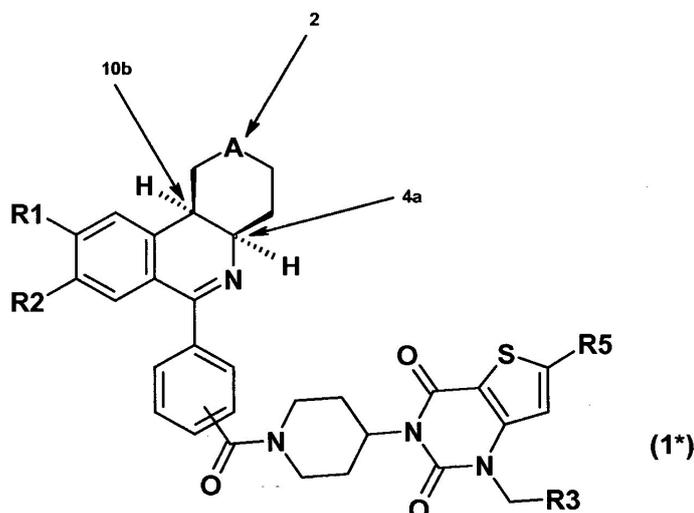
10 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo y R1, R2 y R5 son como se definió anteriormente.

15 En una realización preferida más, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula 1 m o un estereoisómero del mismo, en la que A es S, S(O) o S(O)₂, R3 es 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, R5 es fenilo no sustituido y R1 y R2 son como se definió anteriormente.

Los compuestos de la fórmula 1 incluyen centros estereogénicos en las posiciones 4a y 10b del sistema de anillos de la tiofenantridina. Un centro estereogénico adicional puede surgir en la posición 2 del sistema de anillos de la tiofenantridina, en el caso A representa S(O). Se fija la configuración absoluta en los centros estereogénicos en las posiciones 4a y 10b y R está en la posición 4a y R en la posición 10b (la nomenclatura "R" y "S" según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog).

20 De acuerdo con esto, sólo existe un estereoisómero en el caso en que A representa S o S(O)₂. La configuración absoluta en los centros estereogénicos 4a y 10b de este estereoisómero es R en la posición 4a y R en la posición 10b.

25 Existen dos estereoisómeros, en el caso en que A representa S(O). La configuración absoluta en los centros estereogénicos 2, 4a y 10b puede ser (2R, 4aR, 10bR) o (2S, 4aR, 10bR). Para la numeración en el sistema de anillos de la tiofenantridina véase a continuación la fórmula 1*.



La invención incluye además los estereoisómeros puros mencionados anteriormente, así como todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente, independientemente de la proporción.

30 Los compuestos según la invención se pueden preparar según los esquemas de reacción 1 a 9.

35 Como se muestra en el esquema de reacción 1 los compuestos de la fórmula 1, en la que A, R1, R2 y R3 tienen los significados ya mencionados y R5 es fenilo no sustituido se pueden preparar por acoplamiento de un compuesto de ácido benzoico de la fórmula 2, en la que A, R1 y R2 tienen los significados ya mencionados, con una amina secundaria de la fórmula 3, en la que R3 tiene los significados ya mencionados y R5 es fenilo no sustituido usando cualquier método de acoplamiento de enlace amida estándar, tal como por ejemplo el uso de agentes de acoplamiento o el uso de compuestos de ácido activado, como anhídridos de ácido o ésteres. Una revisión de métodos de acoplamiento de enlace amida adecuados se puede encontrar, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2.005), 10.827-10.852.

La preparación de los compuestos de ácido benzoico de la fórmula 2 se describe a continuación en el esquema de reacción 6.

La amina secundaria de la fórmula 3, en la que R3 tiene los significados ya mencionados y R5 es fenilo no sustituido se puede preparar de los correspondientes compuestos N-terc-butiloxicarbonil-protectados de la fórmula 4 usando condiciones estándar para la eliminación del grupo terc-butiloxicarbonilo, tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado, tal como dioxano o diclorometano y si es necesario en presencia de un eliminador de cationes, tal como por ejemplo anisol o tiofenol. Las condiciones de reacción alternativas adicionales para la eliminación del grupo terc-butiloxicarbonilo se pueden encontrar, por ejemplo, en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York 1.999.

Los compuestos N-terc-butiloxicarbonil-protectados de la fórmula 4, en la que R3 tiene los significados ya mencionados y R5 es fenilo no sustituido, se pueden preparar haciendo reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Parte experimental - Ejemplo B50) con un compuesto de la fórmula 5, en la que R3 tiene los significados ya mencionados y LG representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo un haluro, preferiblemente cloro o bromo o un grupo mesilo o tosilo. La reacción se realiza en un disolvente apropiado tal como dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida en presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina y preferiblemente a temperatura elevada, preferiblemente a 100°C.

La preparación de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se describe en el esquema de reacción 3 así como en la parte experimental de esta solicitud.

Los compuestos de la fórmula 5 están comercialmente disponibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica o en analogía a los mismos. Se proporciona información adicional con respecto a la preparación de los compuestos de la fórmula 5 en la parte experimental de esta solicitud.

Un método alternativo para la preparación de los compuestos N-terc-butiloxicarbonil-protectados de la fórmula 4, en la que R3 es un anillo de tetrazol-5-ilo sustituido por R4, R4 tiene los significados ya mencionados y R5 es fenilo no sustituido mostrado en el esquema de reacción 2. Según el esquema de reacción 2 el grupo heterocíclico R3 no se introduce por reacción con un compuesto de la fórmula 5 como se muestra en el esquema de reacción 1, pero se acumula en un procedimiento multi-etapa. En una primera etapa, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Parte experimental - Ejemplo B50) con cloroacetónitrilo en un disolvente apropiado tal como cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina preferiblemente a temperatura elevada preferiblemente a 100°C para proporcionar 4-[1-(cianometil)-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Parte experimental - Ejemplo B14a). Transformación del grupo ciano de 4-[1-(cianometil)-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo al correspondiente resto de tetrazol (4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; la Parte Experimental-Ejemplo 14b) se puede llevar a cabo por conversión con azida de sodio en presencia de cloruro de trietilamonio en un disolvente adecuado tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida a temperatura elevada preferiblemente a 100°C. En una etapa de reacción posterior los compuestos tautómeros 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-[2,4-di-oxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se alquilan con un compuesto de la fórmula 6, en la que R4 tiene los significados ya mencionados y LG representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo un haluro, preferiblemente cloro o bromo o un grupo mesilo o tosilo en presencia de una base tal como por ejemplo hidruro de litio, hidruro de sodio o carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina, trietilamina en un disolvente apropiado tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperatura elevada, preferiblemente a 40°C para proporcionar 4-{1-[(2-(R4)-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-{1-[(1-(R4)-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato.

Se muestra un método de preparación para compuesto B50 en el esquema de reacción 3. En una primera etapa se hace reaccionar 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo con trifosgeno seguido por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en un disolvente apropiado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a baja temperatura, preferiblemente a 0°C. El tratamiento del 4-([2-(metoxicarbonil)-5-fenil-3-tienil]carbamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo resultante (Parte experimental - ejemplo B51) con metóxido de sodio en un disolvente apropiado tal como metanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina a temperatura elevada, preferiblemente a 65°C proporciona 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Parte experimental - ejemplo B50).

En el esquema de reacción 4 se describe una ruta alternativa de preparación para compuestos de la fórmula 1, en la que A, R1, R2 y R3 tienen los significados ya mencionados y R5 es fenilo no sustituido. Además, la ruta de preparación descrita en el esquema 4 es adecuada en particular para la preparación de compuestos de la fórmula 1,

en la que A, R1, R2 y R3 tienen los significados ya mencionados y R5 es fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7.

5 Según el esquema de reacción 4, los compuestos de la fórmula 1, en la que A, R1, R2, R3 y R5 tienen los significados ya mencionados, se pueden preparar por acoplamiento de un compuesto de ácido benzoico de la fórmula 2, en la que A, R1 y R2 tienen los significados ya mencionados, con una amina secundaria de la fórmula 3, en la que R3 tiene los significados ya mencionados y R5 es cualquier fenilo no sustituido o fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7, usando cualquier método de acoplamiento de enlace amida estándar, tal como por ejemplo el uso de agentes de acoplamiento o el uso de compuestos de ácido activado, como anhídridos de ácido o ésteres.

10 La preparación de los compuestos de ácido benzoico de la fórmula 2 se describe a continuación en el esquema de reacción 6.

15 La amina secundaria de la fórmula 3 se puede preparar a partir de los correspondientes compuestos N-terc-butiloxicarbonil-prottegidos de la fórmula 4 usando condiciones estándar para la eliminación del grupo terc-butiloxicarbonilo, tal como por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado, tal como por ejemplo dioxano o diclorometano y si es necesario en presencia de un eliminador de cationes, tal como por ejemplo anisol o tiofenol.

Los compuestos N-terc-butiloxicarbonil-prottegidos de la fórmula 4, en la que R3 y R5 tienen el significado ya mencionado se pueden preparar, por ejemplo, usando una reacción de acoplamiento catalizada por paladio:

20 Se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula 8, en la que R3 tiene los significados ya mencionados, con un ácido fenilborónico o un éster de ácido fenilborónico de la fórmula 7, en la que R5 tiene los significados ya mencionados y R puede ser hidrógeno, alquilo C1-4 o los dos grupos R pueden formar juntos un puente de alquileo opcionalmente además sustituidos por grupos metilo (formando por ejemplo un éster de pinacol), en un disolvente inerte, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano en presencia de una disolución acuosa de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio o fosfato de potasio y un catalizador de paladio, tal como por ejemplo diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio, a una temperatura en el intervalo de 60°C a 160°C, preferiblemente a aproximadamente 150°C y adicionalmente con irradiación de microondas.

25 Los compuestos N-terc-butiloxicarbonil-prottegidos de la fórmula 8 se pueden preparar como se describe en el esquema de reacción 1 haciendo reaccionar 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Parte Experimental - Ejemplo B53) con un compuesto de la fórmula 5, en la que R3 tiene los significados ya mencionados y LG representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo un haluro, preferiblemente cloro o bromo o un grupo mesilo o tosilo. La reacción se realiza en un disolvente apropiado tal como N,N-dimetilformamida en presencia de una base, tal como por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina y preferiblemente a temperatura elevada, preferiblemente a 100°C.

35 No mostrado de manera explícita en el esquema de reacción 4 hay un método alternativo más para la preparación de compuestos de la fórmula 4. Este método alternativo también empieza con compuesto B53, pero la secuencia de introducción del grupo R3-CH₂- y el grupo R5 se invierte en comparación con el esquema de reacción 4. Se describen condiciones de reacción adecuadas para este método alternativo en la parte experimental en la descripción de la preparación de los compuestos B63 y B62.

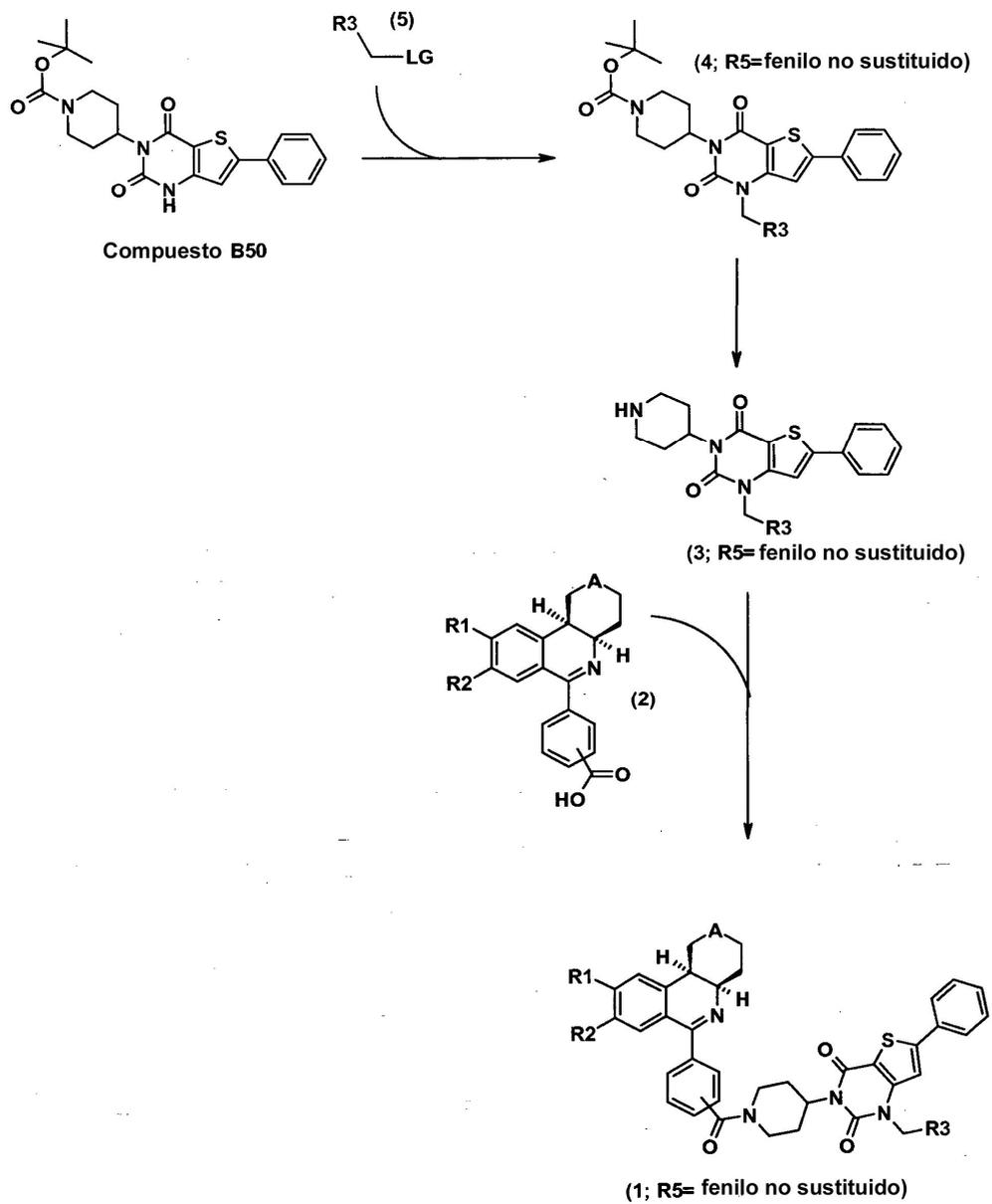
40 En el esquema de reacción 5 se describe la síntesis de compuesto B53. El compuesto intermedio éster metílico del ácido 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (compuesto B54b) se obtiene según un procedimiento descrito en la bibliografía (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2.007) 2.535-2.539) por conversión de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo en 3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo con anhídrido de ácido trifluoroacético seguido por una secuencia de litiación/bromación usando n-butilitio y 1,2-dibromoetano para proporcionar 5-bromo-3-[(trifluoroacetil)amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo que se hidroliza en condiciones básicas usando carbonato de potasio para obtener éster metílico del ácido 3-amino-5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (compuesto B54b).

45 La síntesis de compuesto B53 se lleva a cabo de manera análoga como ya se ha descrito en el esquema de reacción 3:

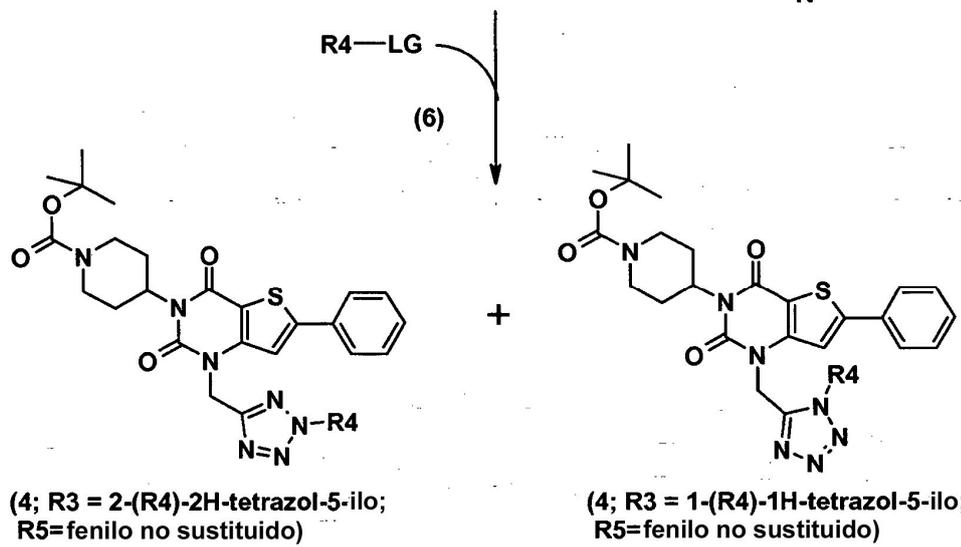
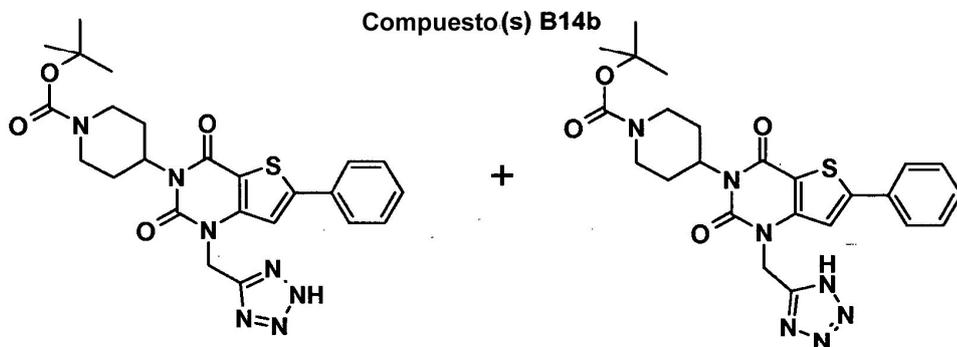
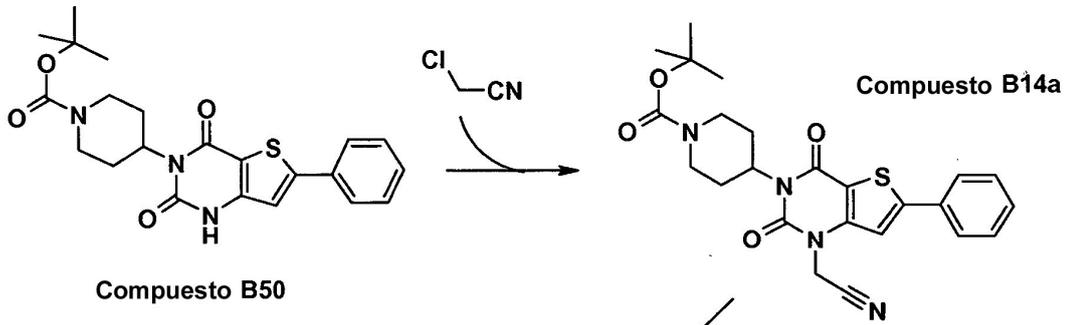
50 El compuesto B54b se hace reaccionar con trifosgeno seguido por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en un disolvente apropiado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetónitrilo, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a baja temperatura, preferiblemente a 0°C. El tratamiento del 4-([5-bromo-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo resultante (Parte experimental - ejemplo B54a) con metóxido de sodio en un disolvente apropiado tal como metanol en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, diisopropiletilamina o trietilamina a temperatura elevada, preferiblemente a 65°C proporciona 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Parte experimental - ejemplo B53).

55

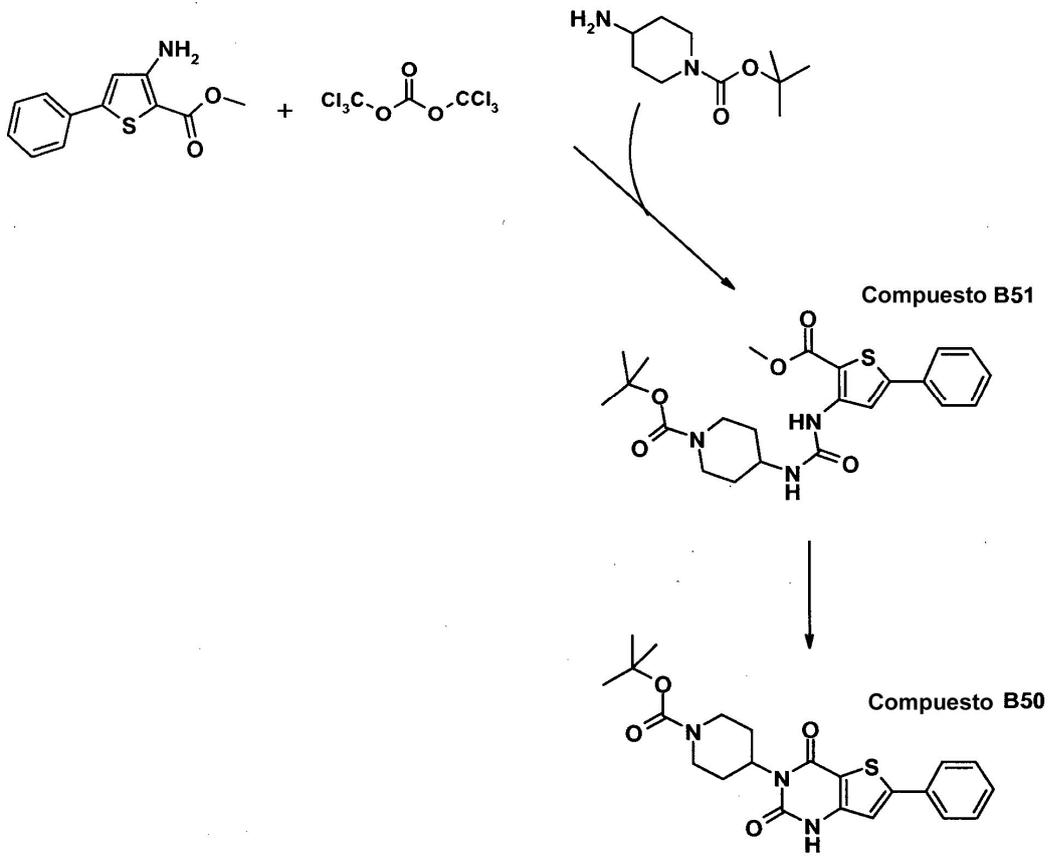
Esquema de Reacción 1:



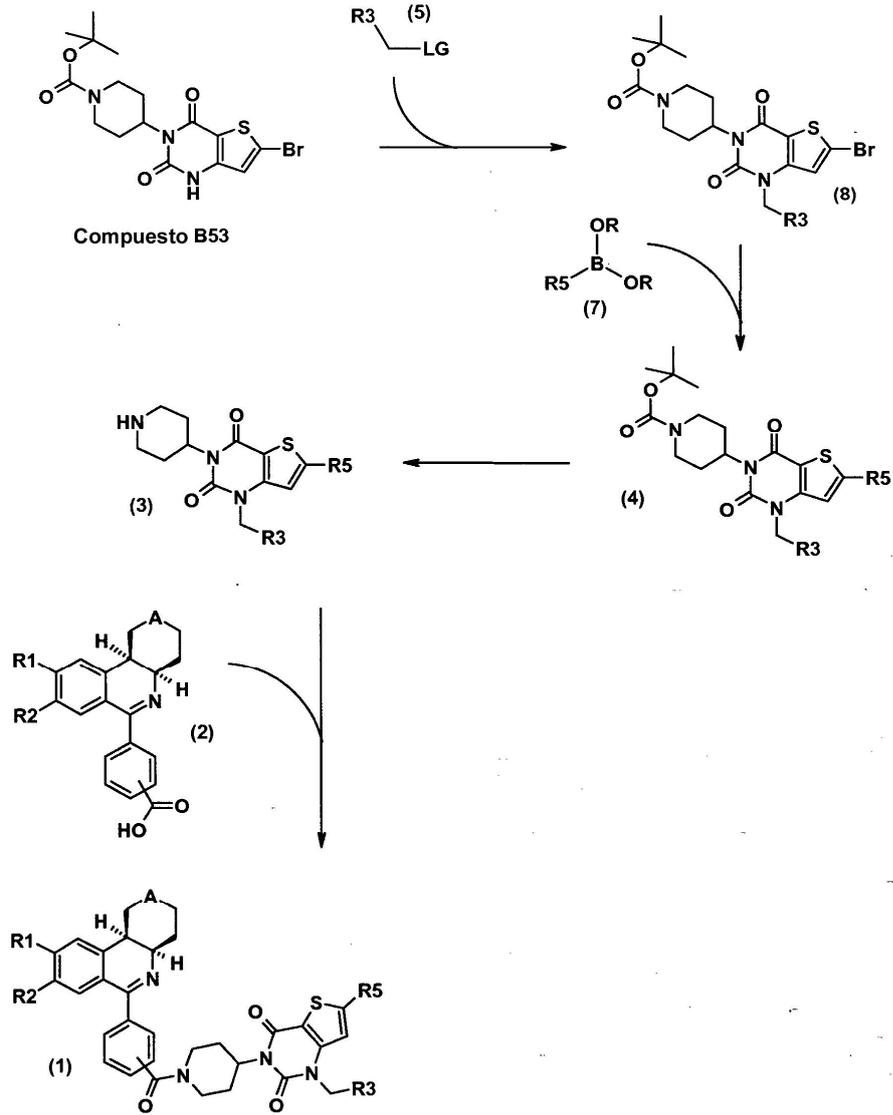
Esquema de Reacción 2:



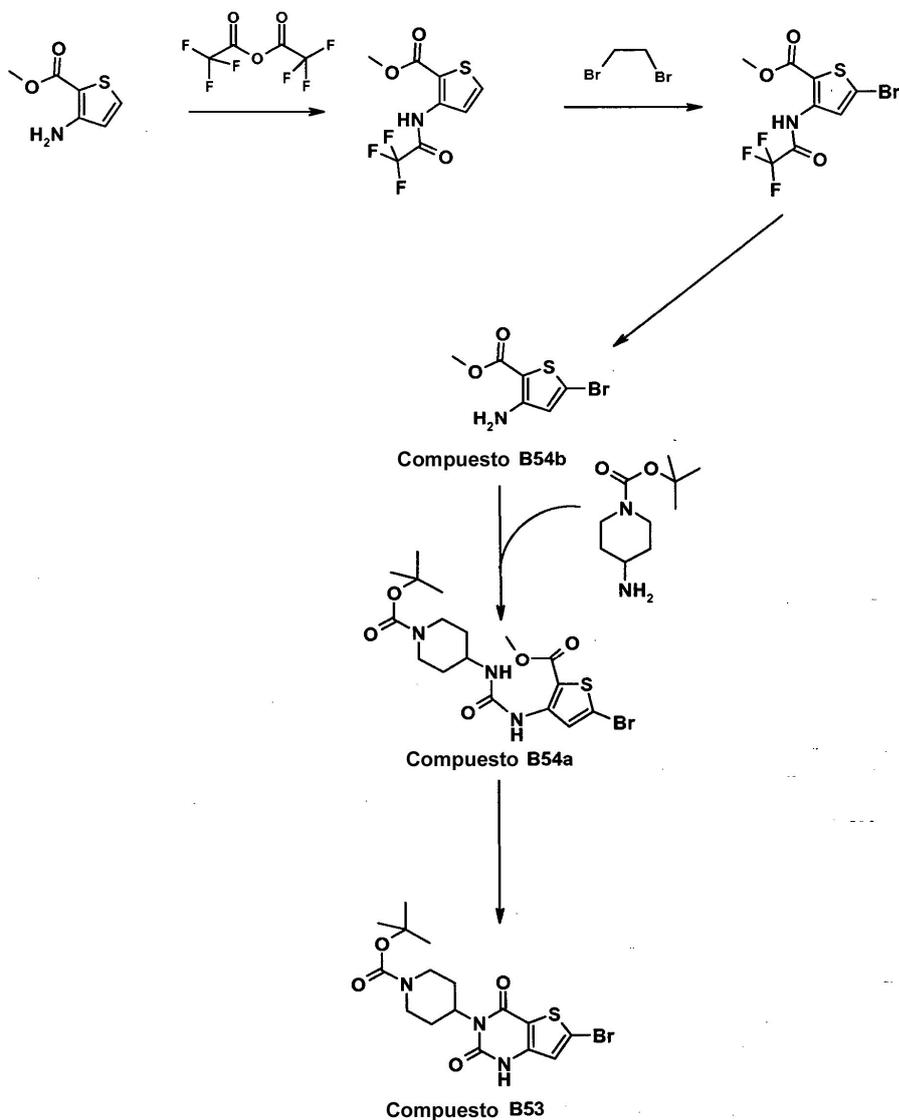
Esquema de Reacción 3:



Esquema de Reacción 4:



Esquema de Reacción 5:



En el esquema de reacción 6, se muestra la preparación de compuestos de ácido de la fórmula 2, en la que A es S y R1 y R2 tienen los significados ya mencionados.

5 La conversión del derivado de tetrahidropirano de la fórmula 15, en la que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados con (1R)-1-(alcoxi C1-4 sustituido o no sustituido)ariletanamina, tal como preferiblemente (1R)-1-(4-metoxifenil)etanamina o (1R)-1-feniletanamina se realiza según procedimientos clásicos para reacciones de condensación conocidas para el experto en la materia, preferiblemente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, en condiciones de separación acuosa en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno, a temperatura elevadas, preferiblemente al punto de ebullición del disolvente usado.

10 La hidrogenación de la imina/enamina obtenida de fórmula 14a/14b, en que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados se realiza según métodos clásicos conocidos para el experto en la materia, por ejemplo, en presencia de un catalizador de platino sobre carbono usando un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, metanol, etanol, THF o 1,4-dioxano con una presión de hidrógeno de aproximadamente 10 kPa (100 mbar) y a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 40 y 80°C.

15 Alternativamente, la hidrogenación de la imina/enamina obtenida de fórmula 14a/14b, en que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados, se realiza en presencia de agentes de transferencia de hidrógeno como borohidruro alcalino, cianoborohidruro alcalino, triacetoxiborohidruro alcalino o aciloxiborohidruros alcalinos usando diclorometano, tolueno o THF como un disolvente preferiblemente a TA. Los aciloxiborohidruros alcalinos se

preparan, por ejemplo de NaBH_4 y diversos ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido 2-metil-hexanoico) según métodos conocidos para el experto en la materia, por ejemplo, como se describe en *Tetrahedron Letters*, 37 (1.996), 3.977-3.980.

5 La separación del grupo (1R)-1-(alcoxi C1-4 sustituido o no sustituido)ariletilo por hidrogenación de los compuestos de la fórmula 13 también se lleva a cabo según métodos clásicos conocidos para el experto en la materia, preferiblemente en presencia de 1 a 1,2 equivalentes de ácido clorhídrico concentrado y un catalizador de paladio sobre carbono usando un alcohol, tal como metanol o etanol como un disolvente con una presión de hidrógeno de aproximadamente 10 a 1.000 kPa (0,1 a 10 bar), preferiblemente 10 a 100 kPa (0,1 a 1 bar) y a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 40 y 60°C.

10 Alternativamente, la separación del grupo (1R)-1-(alcoxi C1-4 o no sustituido)ariletilo se realiza en condiciones ácidas usando ácido trifluoroacético neto o ácido fórmico neto a temperaturas elevadas, preferiblemente entre 50 y 100°C.

15 Los compuestos resultantes de la fórmula 12, en que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados se hacen reaccionar con un compuesto de la fórmula 11, en la que X es un grupo saliente adecuado, por ejemplo un haluro, preferiblemente cloro o bromo. Esta benzilación se realiza, por ejemplo, según el procedimiento de Einhorn, la variante de Schotten-Baumann o como se describe en *J. Chem. Soc C*, 1.971, 1.805-1.808.

20 La ciclocondensación de los compuestos de la fórmula 10 se realiza de una manera conocida para el experto en la materia, por ejemplo según un Bischler-Napieralski (por ej., como se describe en *J. Chem. Soc.*, 1.956, 4.280-4.282) o una variación de Bischler-Napieralski (por ej., como se describe en *Heterocycles* 60 (2.003), Nº 12, 2.707-2.715) en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como, por ejemplo, ácido polifosfórico, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, cloruro de tionilo o anhídrido trifluorometanosulfónico y 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente inerte adecuado, por ej., en un hidrocarburo clorado tal como diclorometano o en un hidrocarburo cíclico tal como tolueno o xileno u otro disolvente inerte tal como acetonitrilo, preferiblemente a temperatura elevada, en particular al punto de ebullición del disolvente usado.

25 Finalmente, los compuestos de la fórmula 9, en la que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados se saponifican para proporcionar los correspondientes compuestos de ácido de la fórmula 2 en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ej., agua, agua-metanol, agua-dioxano o agua-2-propanol.

30 En los esquemas de reacción 7 y 8, se muestra la preparación de los compuestos de la fórmula 2, en la que A representa S(O) o S(O)₂ y R1 y R2 tienen los significados ya mencionados.

35 El esquema de reacción 7 muestra que los compuestos de la fórmula 9, en la que A representa S(O) o S(O)₂ y R1 y R2 tienen los significados ya mencionados, se pueden obtener por reacción de los correspondientes compuestos de la fórmula 2, en la que A representa S con ácido m-cloroperoxibenzoico en un disolvente apropiado tal como diclorometano a bajas temperaturas, preferiblemente entre -50°C y 0°C. La separación de los sulfóxidos diastereoméricos y de la sulfona se consigue por cromatografía por desorción súbita usando un sistema eluyente adecuado, tal como en el caso de 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo, 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo y 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo - EtOAc / MeOH / n-hexano, 19 / 1 / 6 a 19 / 1 / 0 (v/v/v).

40 Finalmente, los compuestos de la fórmula 9, en la que A representa S(O) o S(O)₂ y R1 y R2 tienen los significados ya mencionados se convierten en los correspondientes compuestos de la fórmula 2 por saponificación del grupo éster, que se consigue en presencia de una base adecuada, tal como LiOH, NaOH o KOH en un disolvente tal como 1,4-dioxano, 2-propanol o tetrahydrofurano, preferiblemente a temperatura ambiente.

45 Para los compuestos de la fórmula 2, en la que A representa S(O)₂ y R1 y R2 tienen los significados ya mencionados, el método de preparación más preferido se muestra en el esquema de reacción 8. En este caso los compuestos de la fórmula 10, en la que A representa S y R1 y R2 tienen los significados ya mencionados, se hacen reaccionar con ácido m-cloroperoxibenzoico en un disolvente apropiado tal como diclorometano a bajas temperaturas preferiblemente a 0°C (baño de hielo) para proporcionar los correspondientes compuestos de la fórmula 16, en la que A representa S(O)₂. Las etapas de reacción posteriores (ciclocondensación -> correspondiente compuesto de la fórmula 9 y saponificación -> correspondiente compuesto de la fórmula 2) se llevan a cabo como se describe para las etapas de reacción análogas en el esquema de reacción 6.

50 El esquema de reacción 9 muestra la preparación del derivado de tetrahydrotiopirano de la fórmula 15, en la que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados.

55 La conversión de la mezcla racémica de 3-(3-alcoxi-4-alcoxi-fenil)-1-(alquil C1-4)-piperidin-4-ona de la fórmula 17 en el tetrahydrotiopirano de la fórmula 15 se inicia por una cuaternización del átomo de nitrógeno del anillo de piperidin-4-ona por reacción con un reactivo de alquilación adecuado, tal como por ejemplo yoduro de metilo, yoduro

5 de etilo, éster metílico del ácido trifluorometanosulfónico o éster etílico del ácido trifluorometanosulfónico en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno, diclorometano, dietil éter y preferiblemente 4-metil-pentan-2-ona a bajas temperaturas, preferiblemente entre 0°C y 20°C. En la segunda etapa de reacción el átomo de nitrógeno cuaternario es reemplazado por un átomo de azufre por reacción con Na₂S o uno de sus hidratos, tal como por ejemplo el nonahidrato en presencia de hidrogenosulfuro de sodio o uno de sus hidratos, preferible el monohidrato en un sistema disolvente de agua/tolueno, agua/dietil éter, agua/diclorometano o preferiblemente en uno de agua/4-metil-pentan-2-ona a temperatura de reflujo.

Un aspecto más de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula 15, en la que:

10 R1 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

R2 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

o

15 R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2

o preferiblemente

R1 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

R2 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

o

20 R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2

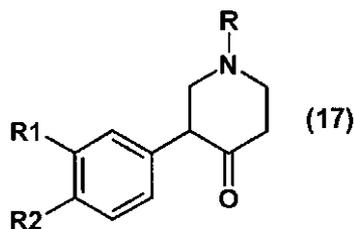
o más preferiblemente

R1 es etoxi y

R2 es metoxi.

25 El procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 15, en la que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados se caracteriza por que:

(a) el átomo del anillo de nitrógeno del compuesto de la fórmula 17,



en la que R1 y R2 tienen los significados ya mencionados y R es alquilo C1-4, preferiblemente metilo, se cuaternizan por reacción con un reactivo de alquilación, preferiblemente éster metílico del ácido trifluorometanosulfónico y

30 (b) el átomo de nitrógeno del anillo cuaternario es reemplazado por un átomo de azufre por reacción con Na₂S o uno de los hidratos de Na₂S en presencia de hidrogenosulfuro de sodio o uno de los hidratos de hidrogenosulfuro de sodio.

Se describe un método alternativo de preparación para los compuestos de la fórmula 15 en la solicitud de patente internacional WO 2006027345.

35 Los compuestos de la fórmula 17 se pueden preparar como se describe en la Patente de EE.UU. 3899494 o en analogía a la misma.

40 Como se puede ver a partir del esquema de reacción 1, los compuestos de la fórmula 2, en la que R1, R2 y A tienen los significados ya mencionados, son compuestos intermedios clave. Hacen posible introducir en los compuestos de la fórmula 1 la estructura de la 3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolina. Al tiempo que se describen los compuestos de la fórmula 2, en la que R1, R2 y A tienen los significados ya mencionados en forma genérica en la patente internacional WO 2006027345, no se describen ejemplos específicos de dichos compuestos de la fórmula 2

en la patente internacional WO 2006027345. Por lo tanto, los ejemplos específicos de compuestos de la fórmula 2, en la que R1, R2 y A tienen los significados ya mencionados y su uso para la preparación de compuestos de la fórmula 1, en la que A, R1, R2, R3 y R5 tienen los significados ya mencionados son otro aspecto de la presente invención.

5 Ejemplos de compuestos de la fórmula 2, que se pueden mencionar respecto a esto son: ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico;

ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico;

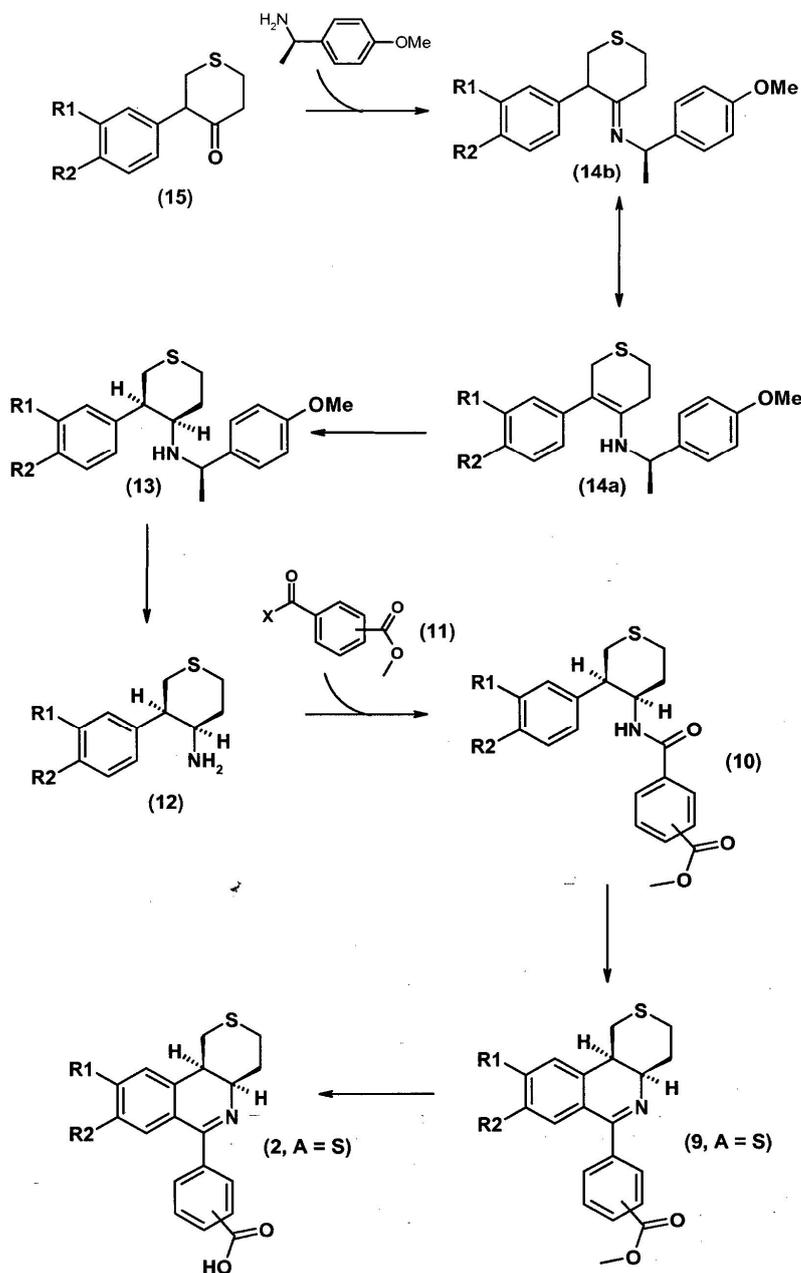
ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico;

ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico o

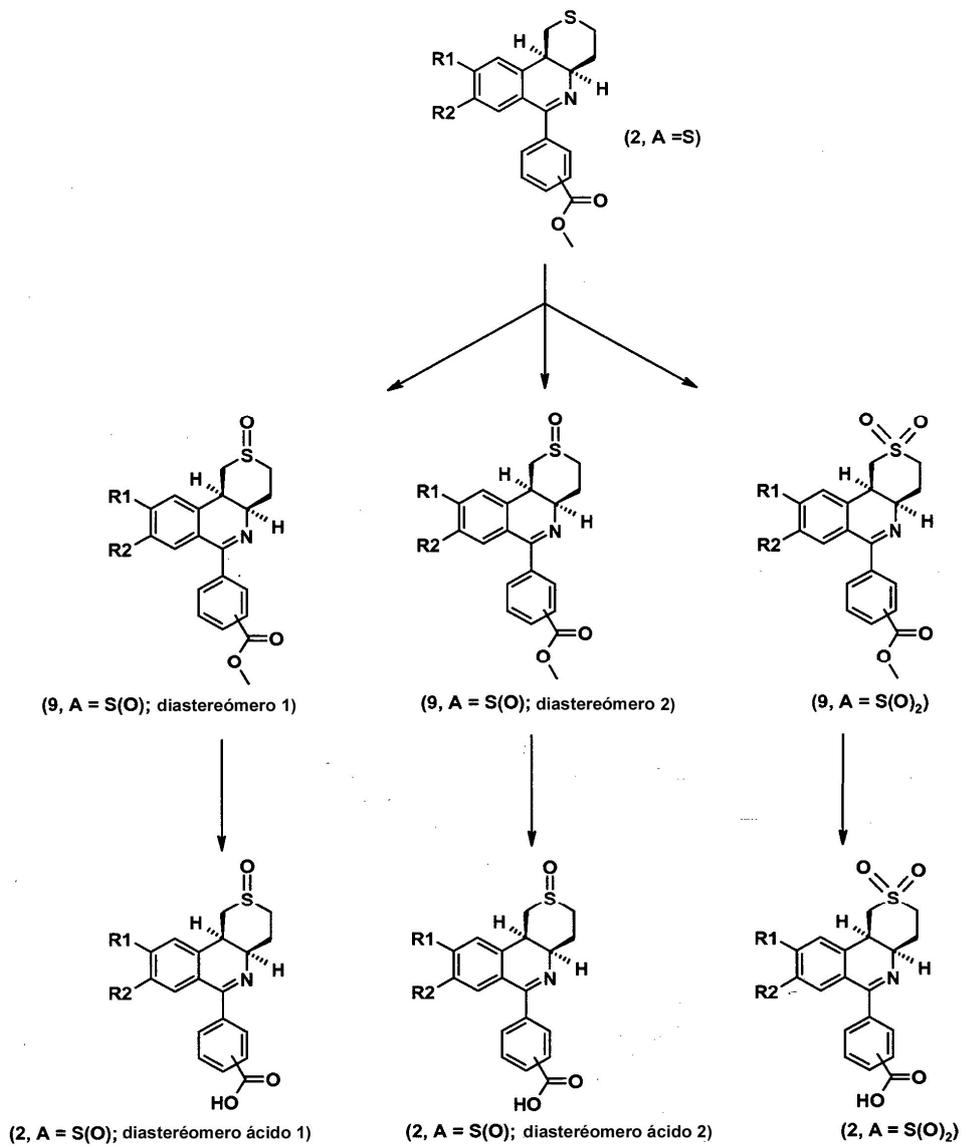
10 ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico.

Esquema de Reacción: 6

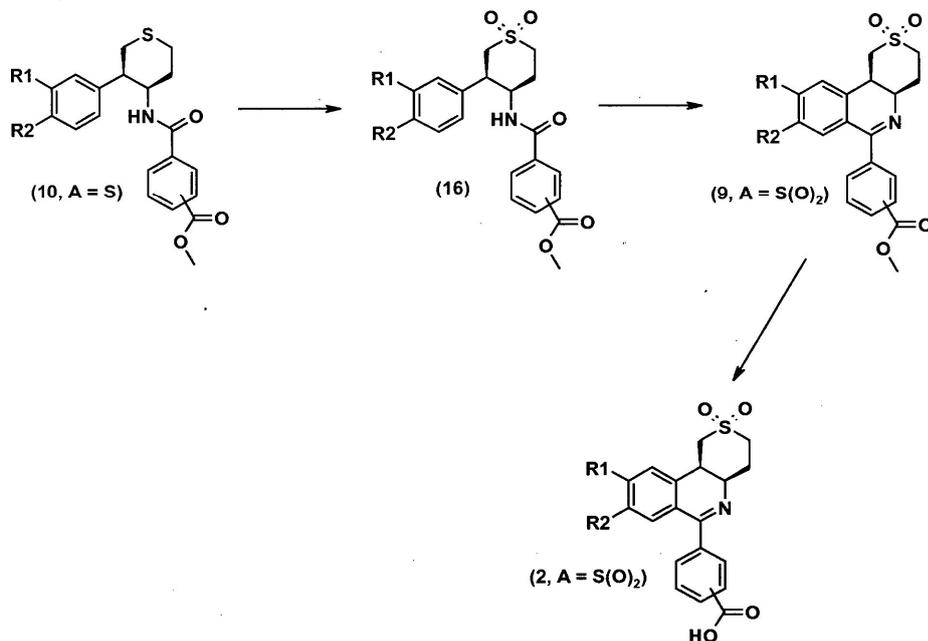
(1R)-1-(alcoxi C1-4 o alquil C1-4 sustituido, respectivamente no sustituido)ariletanamina; Mostrado: (1R)-1-(4-metoxifenil)etanamina



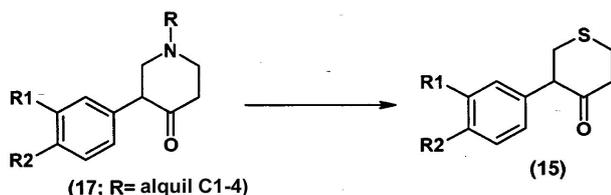
Esquema de Reacción: 7



Esquema de Reacción 8:



Esquema de Reacción 9:



El experto en la materia sabe que, si hay una serie de centros reactivos en un compuesto de partida o compuesto intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente mediante grupos protectores para permitir que transcurra una reacción específicamente en el centro de reacción deseado. Se encuentra una descripción detallada para el uso de un gran número de grupos protectores demostrados, por ejemplo, en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1.999, 3ª Ed. o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2.000.

Los compuestos según la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida de por sí, por ej., separando por destilación el disolvente a vacío y recristalizando el residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometándolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía de columna sobre un material de soporte adecuado.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Los compuestos, que se mencionan en los ejemplos representan realizaciones preferidas de la invención.

15 Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas (por sus siglas en inglés):

TOTU: Tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio COMU: Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio; HBTU: Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol; EDCI: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida; Boc: t-butoxicarbonilo; ACN: Acetonitrilo; DIP: diisopropil éter; DMF: N,N-dimetilformamida; DIPEA: diisopropiletilamina; m-CPBA: ácido meta-cloroperbenzoico; DCM: diclorometano; DME: 1,2-dimetoxietano; EtOAc: acetato de etilo; MeOH: metanol; THF: tetrahidrofurano; TA: temperatura ambiente; h: hora(s); min: minuto(s); calc.: calculado; (v/v): (volumen/volumen); (v/v/v): (volumen/volumen/volumen); p/p: peso / peso; R_f: relación de frentes; ESI ionización por electropulverización; MS: espectrometría de masas; HRMS: espectrometría de masas de alta resolución; TLC: cromatografía de capa fina; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; P.f.: Punto de fusión.

A menos que se indique de otro modo, la purificación del compuesto se consigue por cromatografía de columna por desorción súbita, TLC preparativa y HPLC preparativa. Se llevan a cabo purificaciones por HPLC usando una columna C18 Phenomenex Gemini 5 µm (75 x 30 mm) o una Fenilo -C6 Phenomenex Gemini 5 µm (75 x 30 mm) o una Axia C18 Phenomenex Gemini 5 µm (75 x 30 mm), un gradiente binario (disolvente A: agua, disolvente B: acetoneitrilo), un caudal de 40 ml/min, ácido fórmico como un tampón o como un sistema tampón que consiste en ácido fórmico y formiato de amonio y detección por luz UV a 240 nm.

Todos los espectros de masas se obtienen usando técnica ESI. Los datos HRMS de los ejemplos 1 a 59 se indican como MH⁺.

Productos finales

10 Los nombres químicos se han generado usando el programa informático ACD/NAME Library DLL: NAMIPLIB.dll; Versión: 11.1.0.22379.

1. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-etil-1,3-oxazol-2il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.

15 A una suspensión de ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10), hidrocloreuro de 1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (191,5 mg; compuesto B26) y HBTU (167 mg) en DCM (3 ml) se añade DIPEA (0,28 ml) y se agita la mezcla durante 1 h a TA. Después de 1 h, se añade una cantidad adicional de ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (40 mg) y se agita la mezcla durante 15 min para completar la reacción. Con posterioridad se retira el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/MeOH, 97,5/2,5 (v/v)] y después por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₆N₅O₆S₂]: calc.: 816,2884, encontrado: 816,2887

2. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

25 A una suspensión de hidrocloreuro de 1-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-6-fenil-3-piperidin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (200 mg; compuesto B27), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (188 mg; compuesto C10) y HBTU (196 mg) en DCM (7,5 ml) se añade DIPEA (0,33 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se añaden DCM adicional (10 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)] seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₃N₆O₆S₂]: calc.: 803,2680, encontrado: 803,2659

35 3. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (200 mg; compuesto B28) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (168 mg; compuesto C10) y HBTU (191 mg) en DCM (10 ml) en presencia de DIPEA (0,29 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 3/1 a 0/1 (v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₆N₅O₆S₂]: calc.: 816,2884, encontrado: 816,2887

4. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

45 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (200 mg; compuesto B29) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (168 mg; compuesto C10) y HBTU (191 mg) en DCM (10 ml) en presencia de DIPEA (0,29 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita dos veces [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 3/2 a 0/1 y DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)] como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₅N₆O₆S₂]: calc.: 817,2837, encontrado: 817,2827

5. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-

il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.

5 Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (200 mg; compuesto B30) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (168 mg; compuesto C10) y HBTU (191 mg) en DCM (10 ml) en presencia de DIPEA (0,29 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita dos veces [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 3/1 a 0/1 (v/v) y DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)] como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₆N₅O₆S₂]: calc.: 816,2884, encontrado: 816,2887

10 6. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.

15 Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (250 mg; compuesto B31) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (238 mg; compuesto C10) y HBTU (246 mg) en DCM (15 ml) en presencia de DIPEA (0,38 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 3/2 (v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₄N₅O₆S₂]: calc.: 802,2728, encontrado: 802,2728

7. 3-(1-{4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoil}piperidin-4-il)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

20 A una mezcla de ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (99,4 mg; compuesto C10), 1-(3-Etil-1,2,4)oxadiazol-5-ilmetil)-6-fenil-3-piperidin-4-il-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (109 mg; compuesto B52) y HOBt (38 mg) en DCM (2,5 ml) se añade EDCI (48,9 mg). Se agita la mezcla durante 2,5 h a TA. Se añade EtOAc (25 ml) y se extrae la mezcla con disolución acuosa de hidrocloreto 1 M (5 ml) (tres veces). Se lavaron las fases acuosas combinadas con EtOAc (15 ml) y con posterioridad se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (5 ml) (tres veces) y después con disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) (tres veces). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: EtOAc/ciclohexano = 0/100 a 20/80 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₅N₆O₆S₂]: calc.: 817,2837, encontrado: 817,2826

30 8. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

35 Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (250 mg; compuesto B33) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (223 mg; compuesto C10) y HBTU (232 mg) en DCM (15 ml) en presencia de DIPEA (0,36 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 3/2 (v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₅N₆O₇S₂]: calc.: 833,2786, encontrado: 833,2784

40 9. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 1 usando ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (167 mg; compuesto C10), hidrocloreto de 1-[(2-etil-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (200 mg; compuesto B34), HBTU (175 mg), DIPEA (0,29 ml) y DCM (3 ml). Purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc/metanol, 97,5/2,5 (v/v)] y después por HPLC preparativa proporciona el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₆N₅O₆S₂]: calc.: 816,2884, encontrado: 816,2873

50 10. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil]carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 1 usando ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto

C10), hidrocloreto de 1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg; compuesto B35), HBTU (167 mg), DIPEA (0,28 ml) y DCM (3 ml). Se purifica el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita durante tres veces consecutivas (gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

5 HRMS [C₄₄H₄₄N₅O₅S₃]: calc.: 818,2499, encontrado: 818,2499

11. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-({3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 A una suspensión de hidrocloreto de 1-({3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (202,4 mg; compuesto B36), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10) y HBTU (167 mg) en DCM (8 ml) se añade DIPEA (207 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a TA. Se añade ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico adicional (80 mg; compuesto C10) y HBTU (84 mg) para completar la reacción. Se añade una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrae la mezcla con DCM (25 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con más DCM (10 ml). Se combinan las fases orgánicas y se filtran usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo dos veces por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

20 HRMS [C₄₄H₄₅N₆O₆S₃]: calc.: 849,2557, encontrado: 849,2555

12. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

25 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 1 (sin embargo, se realiza agitación durante 12 h a TA) usando ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10), hidrocloreto de 1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg; compuesto B37), HBTU (167 mg), DIPEA (207 mg) y DCM (10 ml). Se purifica el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita durante tres veces [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

30 HRMS [C₄₄H₄₄N₅O₅S₃]: calc.: 818,2499, encontrado: 818,2503

13. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

35 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 1 usando ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10), hidrocloreto de 1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg; compuesto B38), HBTU (167 mg) (se añaden 76 mg adicionales de HBTU después de 90 min), DIPEA (0,28 ml) y DCM (3 ml). Se purifica el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc) y posterior cromatografía de capa fina preparativa [eluyente: DCM/MeOH/trietilamina, 95/5/0,5 (v/v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

40 HRMS [C₄₄H₄₄N₅O₅S₃]: calc.: 818,2499, encontrado: 818,2494

14. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

45 A ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (160 mg; compuesto C10) disuelto en DCM (20 ml), se añaden HBTU (167 mg) y DIPEA (0,21 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 30 min a TA. Con posterioridad, se añade 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (175 mg; compuesto B39) y se agita la mezcla de reacción durante 24 h a TA. Después de extracción con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio se separa la fase orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. Después de filtración se retira el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto del título bruto. Después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, eluyente: EtOAc) se obtiene el compuesto del título como un sólido.

50 HRMS [C₄₃H₄₅N₆O₅S₂]: calc.: 817,2949, encontrado: 817,2981

15. 3-(1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoil}piperidin-4-il)-1-({3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-([3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-6-fenil-3-piperidin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (148 mg; compuesto B40) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (120 mg; compuesto C10) y HBTU (126 mg) en DCM (8 ml) en presencia de DIPEA (155 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 1/1,5 a 0/1 (v/v)] como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₅N₆O₇S₂]: calc.: 833,2786, encontrado: 833,2799

16. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 11 usando ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10), hidrocloreto de 1-[(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg; compuesto B41), HBTU (167 mg), DIPEA (207 mg) y DCM (8 ml). Después de 3 h, se añade HBTU adicional (91 mg) y ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (20 mg; compuesto C10) y se agita la mezcla durante 22 h a TA. Se añade disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2,5 ml) y se extrae la mezcla dos veces con DCM (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se aplican a un separador de fases y se retira el disolvente a vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita durante tres veces [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

20 HRMS [C₄₅H₄₆N₅O₆S₂]: calc.: 816,2884, encontrado: 816,2879

17. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.

25 A una suspensión de hidrocloreto de 1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (300 mg; compuesto B42), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (253 mg; compuesto C10), EDCI (122 mg) y HOBt hidrato (86 mg) en DCM (10 ml) se añade DIPEA (0,28 ml). Después de 45 min, se añade ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico adicional (126 mg; compuesto C10) y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a TA. Se añade agua y disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (10 % p/p) y se extrae la mezcla con DCM. Se secan las capas orgánicas combinadas (sulfato de sodio) y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)] y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₇N₆O₅S₂]: calc.: 815,3044, encontrado: 815,3044

18. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.

35 A una suspensión de trifluoroacetato de 1-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (250 mg; compuesto B43), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (181 mg; compuesto C10), EDCI (87 mg) y HOBt hidrato (61 mg) en DCM (15 ml) se añade DIPEA (0,24 ml). Después de 14 h a TA, se añade EDCI adicional (87 mg) y HOBt hidrato (61 mg) y se agita la mezcla de reacción durante 3 d adicionales a TA. Se añade disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (10% p/p) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₇N₆O₅S₂]: calc.: 815,3044, encontrado: 815,3036

19. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

45 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 1 (sin embargo, se realiza agitación durante 12 h a TA) usando ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (330 mg; compuesto C4), hidrocloreto de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (365 mg; sal hidrocloreto de compuesto B39), HBTU (322 mg), DIPEA (0,65 ml) y DCM (20 ml). Se purifica el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluido: DCM/MeOH, 19/1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₅N₆O₇S₂]: calc.: 849,2847, encontrado: 849,2838

20. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Una disolución de ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (199 mg; compuesto C10), TOTU (213 mg) y HOAT (102 mg) en DIPEA (259 mg) se agita durante 50 min a TA. Con posterioridad, se añade trifluoroacetato de 1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (276 mg; compuesto B44) y se agita la mezcla de reacción durante 60 min adicionales a TA. Se retira el disolvente a presión reducida y se añaden al residuo resultante DCM (15 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 ml). Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con DCM (10 ml). Se aplican las fases orgánicas combinadas a un separador de fases, se seca sobre sulfato de magnesio y se retira el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto. Se purifica primero el residuo por cromatografía por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)]. Después de una segunda etapa de purificación aplicando TLC preparativa [placas de TLC de 20x20 cm con 0,5 mm de espesor, eluyente: EtOAc/trietilamina, 97/3 (v/v)] se obtiene el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₄N₅O₅S₃]: calc.: 818,2499, encontrado: 818,2495

21. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una suspensión de trifluoroacetato de 1-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (300 mg; compuesto B45), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (217 mg; compuesto C10), EDCI (104 mg) y HOBT hidrato (74 mg) en DCM (10 ml) se añade DIPEA (0,24 ml). Después de 14 h a TA, se añaden agua y disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (10 % p/p) y se extrae la mezcla con DCM. Se secan las capas orgánicas combinadas (sulfato de sodio) y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita dos veces [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)] y HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₆N₇O₅S₂]: calc.: 816,2996, encontrado: 816,2997

22. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una suspensión de trifluoroacetato de 1-[(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (250 mg; compuesto B46), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (175 mg; compuesto C10), EDCI (84 mg) y HOBT hidrato (60 mg) en DCM (15 ml) se añade DIPEA (0,23 ml). Después de 14 h a TA, se añade EDCI adicional (84 mg) y HOBT hidrato (60 mg) y se agita la mezcla de reacción durante 3 d adicionales a TA. Se añade disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (10% p/p) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 17/3 a 1/1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₅N₆O₅S₃]: calc.: 833,2608, encontrado: 833,2607

23. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una suspensión de trifluoroacetato de 1-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (250 mg; compuesto B47), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (180 mg; compuesto C10), EDCI (174 mg) y HOBT hidrato (123 mg) en DCM (12 ml) se añade DIPEA (0,24 ml). Después de 1,5 h a TA, se añade ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico adicional (100 mg; compuesto C10) y se agita la mezcla de reacción durante 5 d adicionales a TA. Se añade disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (10 % p/p) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH, 95/5 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₆N₇O₅S₂]: calc.: 816,2996, encontrado: 816,2993

24. Uno de 3-[1-({4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o 3-[1-({4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una disolución de Diastereómero de Ácido 1 (que es cualquiera ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico o ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico; 249 mg; compuesto C2) y HBTU (240 mg) en DCM (30 ml), se añade DIPEA (0,31 ml) y se agita la disolución durante 24 h a TA. A esta disolución se añade 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (260 mg; compuesto B39) y se agita la mezcla de reacción durante 12 h adicionales a TA. Se retira el disolvente a presión reducida y se disuelve el

residuo resultante en DCM (5 ml) y se aplica cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: DCM/trietilamina, 19/1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₅N₈O₆S₂]: calc.: 833,2898, encontrado: 833,2923 u 833,2930

- 5 25. Uno de 3-[1-({4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o 3-[1-({4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 14, se hace reaccionar Diastereómero de Ácido 2 (que es cualquiera ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico o ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico; 249 mg; compuesto C3) con HBTU (240 mg), 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (260 mg; compuesto B39) y DIPEA (0,31 ml) en DCM (30 ml). Después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: DCM/trietilamina, 19/1 (v/v)] se obtiene el compuesto del título como un sólido.

15 HRMS [C₄₃H₄₅N₈O₆S₂]: calc.: 833,2898, encontrado: 833,2923 u 833,2930

26. 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

20 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo 14, se hace reaccionar ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (120 mg; compuesto C8) con HBTU (120 mg), 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (132 mg; compuesto B39) y DIPEA (0,16 ml) en DCM (10 ml). Después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, eluyente: EtOAc) se obtiene el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₅N₈O₅S₂]: calc.: 817,2949, encontrado: 817,2968

- 25 27. 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 1 usando ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C8), hidrocloreuro de 1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-fenil-3-piperidin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg; compuesto B32), HBTU (167 mg), DIPEA (0,28 ml) y DCM (3 ml). Se purifica el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice de fase amino, gradiente de eluyente: EtOAc/metanol, 98/2 a 95/5 (v/v)) y después por TLC preparativa [gel de sílice, eluyente: EtOAc/MeOH/trietilamina, 92,5/5/2,5 (v/v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₅N₈O₆S₂]: calc.: 817,2837, encontrado: 817,2831

- 35 28. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[[2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il]metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 Una mezcla de ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (251 mg; compuesto C10), TOTU (270 mg), HOAT (129 mg), DIPEA (327 mg) en DCM (8 ml) se agita durante 1 h a TA. A esta mezcla se añade trifluoroacetato de 1-[[2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il]metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (359 mg; compuesto B25) y se agita la mezcla de reacción durante 3 h adicionales a TA. Se añaden ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico adicional (125 mg; compuesto C10), TOTU (207 mg) y HOAT (86 mg) para conducir la reacción a terminación. Después de agitación durante 1 h a TA, se enfría rápidamente la reacción por adición de DCM (10 ml) y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con DCM (5 ml). Se aplican las fases orgánicas combinadas a un separador de fases y se retira el disolvente a vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₅N₈O₆S₂]: calc.: 833,2898, encontrado: 833,2897

- 50 29. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[[1-(metoximetil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo 28 usando trifluoroacetato de 1-[[1-(metoximetil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto B48) (235 mg), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-

5 il]benzoico (165 mg; compuesto C10), TOTU (177 mg), HOAT (85 mg) y DIPEA (214 mg) en DCM (8 ml). Después de agitación durante 4,5 h a TA, se añade ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (82,5 mg; compuesto C10), TOTU (177 mg) y HOAT (85 mg). La purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)] proporciona el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₅N₆O₆S₂]: calc.: 833,2898, encontrado: 833,2897

30. 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (94 mg; compuesto B77) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (72 mg; compuesto C10) y HBTU (151 mg) en DCM/DMF (15 ml/1 ml) en presencia de DIPEA (188 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita dos veces [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 65/30/5 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)].

15 HRMS [C₄₄H₄₅N₈O₇S₂]: calc.: 861,2847, encontrado: 861,2844

31. 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

20 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (94 mg; compuesto B77) con ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (72 mg; compuesto C8) y HBTU (151 mg) en DCM/DMF (14 ml/1 ml) en presencia de DIPEA (188 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

25 HRMS [C₄₄H₄₅N₈O₇S₂]: calc.: 861,2847, encontrado: 861,2848

32. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

30 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (191 mg; compuesto B78) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (145 mg; compuesto C10) y HBTU (304 mg) en DCM/DMF (14 ml/1 ml) en presencia de DIPEA (377 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 65/30/5 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

35 HRMS [C₄₄H₄₆N₈O₆S₂]: calc.: 865,2960, encontrado: 865,2956

33. 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (191 mg; compuesto B78) con ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (145 mg; compuesto C8) y HBTU (304 mg) en DCM/DMF (14 ml/1 ml) en presencia de DIPEA (377 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

45 HRMS [C₄₄H₄₆N₈O₆S₂]: calc.: 865,2960, encontrado: 865,2961

50 34. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg; compuesto B79) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (145 mg; compuesto C10) y HBTU (304 mg) en DCM/DMF (15

ml/ 2 ml) en presencia de DIPEA (377 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación, por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y dos veces por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20 cm con 0,5 mm de espesor, gradiente de elución: EtOAc/metanol/trietilamina, 91/5/4 (v/v/v)] como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₆FN₈O₆S₂]: calc.: 865,2960, encontrado: 865,2954

35. 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg; compuesto B79) con ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (145 mg; compuesto C8) y HBTU (304 mg) en DCM/DMF (15 ml/ 2 ml) en presencia de DIPEA (377 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₆FN₈O₆S₂]: calc.: 865,2960, encontrado: 865,2963

36. 6-(2,5-dimetoxifenil)-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

20 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(2,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (137 mg; compuesto B80) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (145 mg; compuesto C10) y HBTU (102 mg) en DCM (10 ml) en presencia de DIPEA (264 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₉N₈O₇S₂]: calc.: 877,3160, encontrado: 877,3158

37. 6-(2,5-dimetoxifenil)-3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

30 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(2,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (137 mg; compuesto B80) con ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (102 mg; compuesto C8) y HBTU (213 mg) en DCM (10 ml) en presencia de DIPEA (264 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₉N₈O₇S₂]: calc.: 877,3160, encontrado: 877,3158

38. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (154 mg; compuesto B81) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (124 mg; compuesto C10) y HBTU (261 mg) en DCM/DMF (15 ml / 1 ml) en presencia de DIPEA (324 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y por HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₄FN₈O₅S₂]: calc.: 835,2855, encontrado: 835,2869

39. 1-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

50 Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (154 mg; compuesto B81) con ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (124 mg; compuesto C8) y HBTU (261 mg) en DCM/DMF (15 ml/ 1 ml) en presencia de DIPEA (324 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el

compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₄FN₈O₅S₂]: calc.: 835,2855, encontrado: 835,2854

- 5 40. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (108 mg; compuesto B82) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (88 mg; compuesto C10) y HBTU (183 mg) en DCM/DMF (18 ml / 1 ml) en presencia de DIPEA (227 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc, 60/40 a 40/60 (v/v)] y por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20 cm con 0,5 mm de espesor, gradiente de elución: EtOAc/metanol/trietilamina, 91/5/4 (v/v/v)] como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₄FN₈O₅S₂]: calc.: 835,2855, encontrado: 835,2851

- 15 41. 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (108 mg; compuesto B82) con ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (88 mg; compuesto C8) y HBTU (183 mg) en DCM/DMF (10 ml / 1 ml) en presencia de DIPEA (227 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 50/40/10 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₄FN₈O₅S₂]: calc.: 835,2855, encontrado: 835,285

- 25 42. 6-(2,3-difluorofenil)-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(2,3-difluorofenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (40 mg; compuesto B83) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (31 mg; compuesto C10) y HBTU (33 mg) en DCM/DMF (15 ml / 1 ml) en presencia de DIPEA (41 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc/DCM, 100/0/0 a 65/30/5 a 30/60/10 a 0/90/10 (v/v/v)] y por TLC preparativa [placas de TLC de 20x20 cm con 0,5 mm de espesor, gradiente de elución: EtOAc/metanol/trietilamina, 91/5/4 (v/v/v)] como un sólido.

35 HRMS [C₄₃H₄₃F₂N₈O₅S₂]: calc.: 853,2760, encontrado: 853,2770

43. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (250 mg; compuesto B85) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (205 mg; compuesto C10) y HBTU (215 mg) en DCM (7 ml) en presencia de DIPEA (0,36 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)] y HPLC preparativa como un sólido.

45 HRMS [C₄₅H₄₆FN₆O₇S₂]: calc.: 865,2848, encontrado: 865,2849

44. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (415 mg; compuesto B84) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (383 mg; compuesto C10) y HBTU (322 mg) en DCM (10 ml) en presencia de DIPEA (498 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de

fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)) y por HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₆FN₆O₈S₂]: calc.: 881,2797, encontrado: 881,2804

45. 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (415 mg; compuesto B84) con ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (408 mg; compuesto C8) y HBTU (322 mg) en DCM (10 ml) en presencia de DIPEA (498 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: Ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 0/100 (v/v)) y por HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₆FN₆O₈S₂]: calc.: 881,2797, encontrado: 881,2799

46. 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una disolución de hidrocloreuro de 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (232 mg; compuesto B86) y ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (191 mg; compuesto C10) en DMF (10 ml) se añade HOBt (74 mg) y EDCI (92 mg) y se agita la mezcla de reacción a TA durante 48 h. Se añade un equivalente adicional de EDCI (92 mg) para completar la reacción. Se extrae la mezcla de reacción durante tres veces con DCM / H₂O / disolución saturada de cloruro de sodio (150 ml / 100 ml / 35 ml). Se separa la fase orgánica y se seca con Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación de todos los volátiles se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: DCM/etanol, 100/0 a 95/5 (v/v)) y por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₅N₆O₈S₂]: calc.: 861,2735, encontrado: 861,2754

47. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-(4-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (310 mg; compuesto B87) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (216 mg; compuesto C10) y HOBt (83 mg) y EDCI (104 mg) en DMF (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 46 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: DCM/etanol, 100/0 a 90/10 (v/v)) y por HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₄FN₆O₆S₂]: calc.: 835,2742, encontrado: 835,2754

48. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-(2-fluorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (272 mg; compuesto B88) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (237 mg; compuesto C10) y HBTU (249 mg) en DCM (7 ml) en presencia de DIPEA (0,42 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: DCM/MeOH, 1/0 a 1/1 (v/v)) y HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₄FN₆O₆S₂]: calc.: 835,2742, encontrado: 835,2747

49. 6-(3,4-difluorofenil)-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreuro de 6-(3,4-difluorofenil)-1-[[3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (228 mg; compuesto B89) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (191 mg; compuesto C10) y HOBt (74 mg) y EDCI (92 mg) en DMF (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 46 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: DCM/etanol, 100/0 a 95/5 (v/v)) y por HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₃F₂N₆O₆S₂]: calc.: 853,2648, encontrado: 853,2651

50. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)

piperidin-4-il]-1-[[3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[[3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (210 mg; compuesto B90) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10) y HBTU (167 mg) en DCM (3,5 ml) en presencia de DIPEA (207 mg) según el procedimiento descrito en el ejemplo 2 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] como un sólido.

HRMS [C₄₆H₄₉N₆O₇S₂]: calc.: 861,3099, encontrado: 861,3089

51. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-6-fenil-1-[[3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Una disolución de ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10), TOTU (131 mg), HOAt (54 mg) y DIPEA (0,21 ml) en DMF (4 ml) se agita durante 0,5 h a TA. Con posterioridad, se añade trifluoroacetato de 6-fenil-3-(piperidin-4-il)-1-[[3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (238 mg; compuesto B91) y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a TA. Se añade disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: EtOAc / MeOH, 100/0 a 97/3 (v/v)] seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₆H₄₉N₆O₇S₂]: calc.: 861,3099, encontrado: 861,3098

52. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una suspensión de hidrocloreto de 1-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (249 mg, compuesto B92), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (210 mg; compuesto C10) y HATU (267 mg) en DCM (7,0 ml) se añade DIPEA (0,28 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Se añade disolución acuosa de bisulfato de potasio (10% p/p, 10 ml) y se extrae la mezcla con DCM. Después de filtración usando un separador de fases se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₄N₇O₅S₂]: calc.: 802,284, encontrado: 802,2847

53. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (251 mg; compuesto B93) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (218 mg; compuesto C10) y HATU (271 mg) en DCM (7 ml) en presencia de DIPEA (0,29 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 52 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₄H₄₅N₆O₅S₂]: calc.: 801,2890, encontrado: 801,2876

54. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (253 mg; compuesto B94) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (207 mg; compuesto C10) y HATU (257 mg) en DCM (7 ml) en presencia de DIPEA (0,27 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 52 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por HPLC preparativa como un sólido.

HRMS [C₄₆H₄₇N₄O₅S₃]: calc.: 831,2703, encontrado: 831,269

55. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una suspensión de hidrocloreto de 1-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (198 mg, compuesto B95), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10) y HBTU (167 mg) en DCM (4,0 ml) se añade DIPEA (0,28 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añade disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se

purifica el residuo dos veces por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₆H₄₇N₄O₅S₃]: calc.: 831,2703, encontrado: 831,269

56. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(3-metiltiofen-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[(3-metiltiofen-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (191 mg; compuesto B96) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (159 mg; compuesto C10) y HBTU (167 mg) en DCM (4 ml) en presencia de DIPEA (0,28 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita como un sólido.

HRMS [C₄₅H₄₅N₄O₅S₃]: calc.: 817,2547, encontrado: 817,2545

57. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-etil-2H-tetrazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una suspensión de hidrocloreto de 1-[(5-etil-2H-tetrazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (170 mg, compuesto B97), ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (143 mg; compuesto C10) y COMU (167 mg) en DCM (3,0 ml) se añade DIPEA (0,25 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añade disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] y por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₃H₄₅N₆O₅S₂]: calc.: 817,2949, encontrado: 817,2941

58. 1-[(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hace reaccionar hidrocloreto de 1-[(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,63 g; compuesto B98) con ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (1,39 g; compuesto C10) y HBTU (1,48 g) en DCM (40 ml) en presencia de DIPEA (2,38 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo 55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc / ciclohexano, 90/10 (v/v)] como un sólido.

HRMS [C₄₆H₄₉N₆O₆S₂]: calc.: 845,3150, encontrado: 845,3138

59. 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-8,9-dimetoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una suspensión de hidrocloreto de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (190 mg, compuesto B39), ácido 4-[(4aR,10bR)-8,9-dimetoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (220 mg; compuesto C16) y HBTU (167 mg) en DCM (4,0 ml) se añade DIPEA (0,28 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 1 h. Se añade disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y se filtra la mezcla usando un separador de fases. Se concentra la capa orgánica a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, eluyente: EtOAc] y con posterioridad por HPLC preparativa y TLC preparativa [placas de TLC de 20x20 cm con 0,5 mm de espesor, eluyente: EtOAc/MeOH/trietilamina, 91/5/4 (v/v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

HRMS [C₄₂H₄₃N₆O₅S₂]: calc.: 803,2792, encontrado: 803,2785

Compuestos intermedios y compuestos de partida

Procedimiento general 1 (GP1): Alquilación de Compuesto B50

A una disolución de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto B50) en DMF se añade carbonato de potasio y uno de los compuestos D1-D21, D25, D27-D29, D31 y D32. Se agita la mezcla a 100°C (la conversión completa de los materiales de partida normalmente se consigue en 2 - 4 h). A menos que se indique de otro modo, el tratamiento final de la reacción y el aislamiento de los compuestos del título se pueden conseguir usando cualquier procedimiento 1 de tratamiento final (WU1) o procedimiento 2 de tratamiento final (WU2).

Procedimiento 1 de tratamiento final (WU1): La mezcla de reacción se vierte en agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con agua y se seca a presión reducida para proporcionar un

compuesto de la fórmula 4, que se puede usar sin más purificación en la siguiente etapa de síntesis a menos que se indique de otro modo.

WU2: Se retiran todos los materiales volátiles a vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita sobre gel de sílice para proporcionar un compuesto de la fórmula 4.

- 5 B1. 4-{1-[(5-Etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

10 A una disolución de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg; compuesto B50) en DMF (15 ml) se añaden carbonato de potasio (520 mg) y 2-(clorometil)-5-etil-1,3-oxazol (270 mg; compuesto D1). Después de agitación durante 1 h a 100°C se añaden más 2-(clorometil)-5-etil-1,3-oxazol (200 mg; compuesto D1) y carbonato de potasio (400 mg) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla durante 30 min adicionales a 100°C. Después se retiran todos los materiales volátiles a vacío y se purifica el residuo por cromatografía por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 3/2 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₈H₃₂N₄O₅S (536,65) encontrado: [MH⁺] = 536,73; [MH⁺ - Boc] = 437,20

- 15 B2. 4-{1-[(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

20 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg; compuesto B50) con 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (62 mg; compuesto D2) en presencia de carbonato de potasio (65 mg) en DMF (5 ml). Usando WU1 se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₆H₂₉N₅O₅S (523,61), encontrado: [MH⁺] = 523,62; [MH⁺ - Boc] = 424,07

- 25 B3. 4-{1-[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg; compuesto B50) con 5-(clorometil)-3-etilisoxazol (255 mg; compuesto D3) en presencia de carbonato de potasio (242 mg) en DMF (10 ml). Usando WU1 se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₈H₃₂N₄O₅S (536,65), encontrado: [MH⁺] = 536,78

- 30 B4. 4-{1-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg; compuesto B50) con 2-(clorometil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol (257 mg; compuesto D4) en presencia de carbonato de potasio (242 mg) en DMF (10 ml). Usando WU1 se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₇H₃₁N₅O₅S (537,64), encontrado: [MH⁺] = 537,76

- 35 B5. 4-{1-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg; compuesto B50) con 2-(clorometil)-4-etil-1,3-oxazol (255 mg; compuesto D5) en presencia de carbonato de potasio (242 mg) en DMF (10 ml). Usando WU1, se obtiene el compuesto del título como un sólido.

40 MS: calc.: C₂₈H₃₂N₄O₅S (536,65), encontrado: [MH⁺] = 536,83

- B6. 4-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

45 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg; compuesto B50) con 3-(clorometil)-5-metilisoxazol (231 mg; compuesto D6) en presencia de carbonato de potasio (242 mg) en DMF (7 ml). Usando WU1 se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₇H₃₀N₄O₅S (522,62), encontrado: [MH⁺] = 522,76

- B7. 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,70 g; compuesto B50) con 5-(clorometil)-3-etil-1,2,4-oxadiazol (2,64 g; compuesto D7) en presencia de carbonato de potasio (2,49 g) en DMF (50 ml). Usando WU1 se obtiene un sólido que se recrystaliza de EtOAc (400 ml) a 65°C para proporcionar el compuesto del título.

5 MS: calc.: $C_{27}H_{31}N_5O_5S$ (537,64), encontrado: $[MH^+] = 537,46$

B8. 4-[1-[[5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

10 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg; compuesto B50) con 2-(clorometil)-5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol (285 mg; compuesto D8) en presencia de carbonato de potasio (242 mg) en DMF (7 ml). Usando WU1 se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{31}N_5O_6S$ (553,64), encontrado: $[MH^+] = 553,82$

B9. 4-{1-[(2-etil-1,3-oxazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

15 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg; compuesto B50) con 5-(clorometil)-2-etil-1,3-oxazol (60 mg; compuesto D9) en presencia de carbonato de potasio (111 mg) en DMF (5 ml). Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc = 1/2 (v/v)] como un sólido.

20 MS: calc.: $C_{28}H_{32}N_4O_5S$ (536,65), encontrado: $[MH^+] = 536,69$

B10. 4-[1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

25 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (855 mg; compuesto B50) con 4-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol (295 mg; compuesto D10) en presencia de carbonato de potasio (276 mg) en DMF (15 ml). Usando WU1 se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{30}N_4O_4S_2$ (538,69), encontrado: $[MH^+] = 538,76$

B11. 4-[1-[[3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

30 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g; compuesto B50) con 5-(clorometil)-3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol (410 mg; compuesto D11) en presencia de carbonato de potasio (320 mg) en DMF (20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 1 h. Se añade agua enfriada en hielo y se extrae la mezcla con DCM 4 veces. Se secan las capas orgánicas combinadas (sulfato de sodio) y se concentra a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 1/1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

35 MS: calc.: $C_{27}H_{31}N_5O_5S_2$ (569,70), encontrado: $[MNa^+] = 592,08$

B12. 4-[1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

40 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (855 mg; compuesto B50) con 2-(clorometil)-5-metil-1,3-tiazol (366 mg; compuesto D12) en presencia de carbonato de potasio (554 mg) en DMF (10 ml). Usando WU1 se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{30}N_4O_4S_2$ (538,69), encontrado: $[MH^+] = 538,83$

B13. 4-[1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

45 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (855 mg; compuesto B50) con 2-(clorometil)-4-metil-1,3-tiazol (368 mg; compuesto D13) en presencia de carbonato de potasio (276 mg) en DMF (15 ml). Usando WU1 se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/MeOH, 100/0 a 95/5 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

50 MS: calc.: $C_{27}H_{30}N_4O_4S_2$ (538,69), encontrado: $[MH^+] = 538,84$

B14. 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

B15. 4-{1-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

5 Etapa 1:

A una disolución de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g; compuesto B50) y cloroacetnitrilo (883 mg) en DMF (45 ml) se añade carbonato de potasio (1,62 g). Se agita la mezcla durante 1 h a 100°C y después se vierte en agua enfriada con hielo. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con agua y se seca a presión reducida para proporcionar 4-[1-(cianometil)-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto B14a) como un sólido, que se usa sin purificación adicional para la siguiente etapa.

10 Etapa 2:

A una disolución de 4-[1-(cianometil)-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,8 g; compuesto B14a) en DMF (120 ml) se añaden cloruro de amonio (1,86 g) y azida de sodio (2,41 g). Se agita la mezcla durante 1 h a 125°C. Se retira el disolvente a presión reducida y se absorbe el residuo en dioxano y se calienta para hacerlo hervir a reflujo. Se separan por filtración todos los sólidos restantes y se concentra el líquido filtrado a vacío para proporcionar una mezcla del dos tautómeros 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto B14b) como un sólido, que se usa sin purificación adicional para la siguiente etapa.

15 Etapa 3:

A una disolución de la mezcla tautomérica de 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (255 mg; compuesto B14b) en DMF (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se añade hidruro de litio (5,0 mg). Después de 10 min a TA se añade bromoetano (163 mg). Se agita la mezcla durante 1,5 h a 40°C después se retiran todos los materiales volátiles a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: hexanos/EtOAc/trietilamina, 16/3/1 a 5/4/1 (v/v/v)] para proporcionar los dos isómeros separados 4-{1-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto B15) y 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto B14) como sólidos.

4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto B14):

MS: calc.: C₂₆H₃₁N₇O₄S (537,64), encontrado: [MH⁺] = 537,7

35 4-{1-[(1-etil-1H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto B15):

MS: calc.: C₂₆H₃₁N₇O₄S (537,64), encontrado: [MH⁺] = 538,0

B16. 4-[1-{3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

40 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,41 g; compuesto B50) con 5-(clorometil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol (2,44 g; compuesto D14) en presencia de carbonato de potasio (2,07 g) en DMF (45 ml). Usando WU1 se obtiene un sólido que se disuelve en EtOAc (400 ml) a 65°C. Se retira el disolvente a vacío a un volumen de 40 ml a 40°C. A esta disolución se añaden 20 ml de dietil éter a TA y se separa por filtración la suspensión resultante y se lava la torta de masa filtrante con pequeñas cantidades de EtOAc y dietil éter. Se seca el sólido a vacío a 60°C durante 1 h para proporcionar el compuesto del título.

MS: calc.: C₂₇H₃₁N₅O₆S (553,64), encontrado: [MH⁺] = 553,32

B17. 4-{1-[(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

50 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (590 mg; compuesto B50) con 4-(clorometil)-2-etil-1,3-oxazol (200 mg; compuesto D15) en presencia de carbonato de potasio (190 mg) en DMF (15 ml). Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de

cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 3/2 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{32}N_4O_5S$ (536,65), encontrado: $[MH^+] = 536,75$

B18. 4-{1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 5 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,29 g; compuesto B50) con 4-(clorometil)-1-etil-1H-pirazol (434 mg; compuesto D16) en presencia de carbonato de potasio (832 mg) en DMF (20 ml). Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 3/2 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{33}N_5O_4S$ (535,67), encontrado: $[MH^+] = 535,79$

- 10 B19. 4-{1-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (969 mg; compuesto B50) con 3-(clorometil)-1-etil-1H-pirazol (454 mg) en presencia de carbonato de potasio (630 mg; compuesto D17) en DMF (15 ml). Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 15/1 (v/v)] como un sólido.

- 15 MS: calc.: $C_{28}H_{33}N_5O_4S$ (535,67), encontrado: $[MH^+] = 535,84$

B20. 4-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 20 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (627 mg; compuesto B50) con 5-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol (273 mg; compuesto D18) en presencia de carbonato de potasio (405 mg) en DMF (10 ml). Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 1/1 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{30}N_4O_4S_2$ (538,69), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 439,23$

- 25 B21. 4-{1-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,20 g; compuesto B50) con 4-(clorometil)-2-etil-2H-1,2,3-triazol (748 mg; compuesto D19) en presencia de carbonato de potasio (1,42 g) en DMF (39 ml). Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 3/1 a 1/1 (v/v)] como un sólido.

- 30 MS: calc.: $C_{27}H_{32}N_6O_4S$ (536,65), encontrado: $[MH^+] = 537,20$

B22. 4-{1-[(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 35 Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (563 mg; compuesto B50) con 5-(clorometil)-3-etil-1,2,4-tiadiazol (226 mg; compuesto D20) en presencia de carbonato de potasio (364 mg) en DMF (10 ml). Después de 3 h y adicionalmente después de 6 h a 100°C se añade 5-(clorometil)-3-etil-1,2,4-tiadiazol adicional (214 mg y 107 mg; compuesto D20) en DMF (5 ml cada uno) y se agita la mezcla a 100°C durante otras 5 h. Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 3/1 (v/v)] como un sólido.

- 40 MS: calc.: $C_{27}H_{31}N_5O_4S_2$ (553,70), encontrado: $[MH^+] = 554,98$

B23. 4-{1-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- Según el GP1, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,88 g; compuesto B50) con 4-(clorometil)-1-etil-1H-1,2,3-triazol (827 mg; compuesto D21) en presencia de carbonato de potasio (1,22 mg) en DMF (30 ml). Usando WU2 se obtiene el compuesto del título después de cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 1/1 (v/v)] como un sólido.

- 45 MS: calc.: $C_{27}H_{32}N_6O_4S$ (536,65), encontrado: $[MH^+] = 537,05$

B24. 4-[1-[[1-(metoximetil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

B25. 4-[1-[[2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

5 A una suspensión agitada de hidruro de sodio (206 mg, dispersión al 60% en aceite de parafina) en 7 ml de THF absoluto en un tubo sellado se añade una disolución de una mezcla tautomérica de 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y éster terc-butílico de ácido 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1,4-dihidro-2H-tieno[3,2-d]pirimidin-3-il]-piperidin-1-carboxílico (1,74 g; compuesto 14b) en THF absoluto (7 ml) y DMF absoluto (7 ml) a 0°C. Después de agitación durante 40 min a 10 40°C se añade clorometil metil éter (452 mg) disuelto en DMF absoluto (3,5 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 50°C y durante 16 h a TA. La reacción se enfría rápidamente por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con dietil éter (dos veces). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se retira el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por 15 cromatografía por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/dietil éter, 1/1 (v/v)] para proporcionar los compuestos del título separados como sólidos.

4-[1-[[1-(metoximetil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

MS: calc.: C₂₆H₃₁N₇O₅S (553,64), encontrado: [MH+ - Boc] = 454,23

20 4-[1-[[2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

MS: calc.: C₂₆H₃₁N₇O₅S (553,64), encontrado: [MH+ - Boc] = 454,24

B26. Hidrocloruro de 1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

25 Se disuelve 4-{1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg; compuesto B1) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 6,8 M). Se agita la disolución durante 0,5 h a TA. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₃H₂₄N₄O₃S (436,53), encontrado: [MH+] = 437,20

B27. Hidrocloruro de 1-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-6-fenil-3-piperidin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

30 A una disolución de 4-{1-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,86 g; compuesto B2) en DCM (100 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 1 d a TA. Se separa por filtración el precipitado, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₁H₂₁N₅O₃S (423,49), encontrado: [MH+] = 424,07

35 B28. Hidrocloruro de 1-[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

40 A una disolución de 4-{1-[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (820 mg; compuesto B3) en DCM (20 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 1 d a TA. Se añade dietil éter y se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₃H₂₄N₄O₃S (436,53), encontrado: [MH+] = 437,30

B29. Hidrocloruro de 1-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

45 Una disolución de 4-{1-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg; compuesto B4) en DCM (20 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₂H₂₃N₅O₃S (437,52), encontrado: [MH+] = 438,23

B30. Hidrocloruro de 1-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Una disolución de 4-{1-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg; compuesto B5) en DCM (20 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

5 MS: calc.: $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ (436,53), encontrado: $[MH^+] = 437,25$

B31. Hidrocloruro de 1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 Una disolución de 4-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (841 mg; compuesto B6) en DCM (15 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,5 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{22}N_4O_3S$ (422,51), encontrado: $[MH^+] = 423,19$

B32. Hidrocloruro de 1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-fenil-3-piperidin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

15 Una disolución de 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,46 g; compuesto B7) en DCM (100 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (15 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}N_5O_3S$ (437,52), encontrado: $[MH^+] = 438,26$

B33. Hidrocloruro de 1-[(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

20 Una disolución de 4-{1-[(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidro-tieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (872 mg; compuesto B8) en DCM (15 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,5 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}N_5O_4S$ (453,52), encontrado: $[MH^+] = 454,21$

25 B34. Hidrocloruro de 1-[(2-etil-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se disuelve 4-{1-[(2-etil-1,3-oxazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg; compuesto B9) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 ml, 6,8 M). Se agita la disolución durante 0,5 h a TA. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

30 MS: calc.: $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ (436,53), encontrado: $[MH^+] = 437,22$

B35. Hidrocloruro de 1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

35 Se agita una suspensión de 4-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g; compuesto B10) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (12 ml, 4,0 M) durante 2,5 h a TA. Se filtra la suspensión y se lava la torta de masa filtrante con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ (438,57), encontrado: $[MH^+] = 439,19$

B36. Hidrocloruro de 1-[(3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 Una disolución de 4-{1-[(3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (715 mg; compuesto B11) en DCM (15 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}N_5O_3S_2$ (469,59), encontrado: $[MH^+] = 470,14$

B37. Hidrocloruro de 1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

45 Una disolución de 4-{1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (980 mg; compuesto B12) en DCM (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,3 ml, 4,0 M) con agitación a TA. Después de 1 h y después de 2,5 h, se añaden cantidades adicionales de una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-

dioxano (4,6 ml y 2,3 ml) y se agita la mezcla de reacción durante otros 10 min. Se retiran todos los volátiles a presión reducida y se trata el residuo resultante con dietil éter. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{22}N_4O_2S_2$ (438,57), encontrado: $[MH^+] = 439,21$

- 5 B38. Hidrocloruro de 1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se agita una suspensión de 4-{1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg; compuesto B13) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7 ml, 4,0 M) durante 2,5 h a TA. Se filtra la suspensión y se lava la torta de masa filtrante con 1,4-dioxano para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

- 10 MS: calc.: $C_{22}H_{22}N_4O_2S_2$ (438,57), encontrado: $[MH^+] = 439,21$

B39. 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 15 Se disuelve 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,9 g; compuesto B14) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (39,3 ml, 4,0 M). Se agita la disolución durante 1 h a TA. El hidrocloruro del compuesto del título se puede obtener por la eliminación de todos los materiales volátiles a vacío. Se obtiene el compuesto del título por adición de agua (50 ml) y ajuste del pH a pH 13 por adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio 5,0 M. Se reduce el volumen a aproximadamente 50 ml a presión reducida y se extrae con DCM (cuatro veces). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtración se retira el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

- 20 MS: calc.: $C_{21}H_{23}N_7O_2S$ (437,53), encontrado: $[MH^+] = 438,18$

B40. Hidrocloruro de 1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-fenil-3-piperidin-4-iltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 25 Una disolución de 4-{1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,61 g; compuesto B16) en DCM (50 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7,5 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}N_5O_4S$ (453,52), encontrado: $[MH^+] = 454,25$

B41. Hidrocloruro de 1-[(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 30 Se disuelve 4-{1-[(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg; compuesto B17) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 6,8 M). Se agita la disolución durante 0,5 h a TA. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{24}N_4O_3S$ (436,53), encontrado: $[MH^+] = 437,20$

B42. Hidrocloruro de 1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 35 Se disuelve 4-{1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (763 mg; compuesto B18) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0 M). Se agita la disolución durante 1 h a TA. Se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca para proporcionar el compuesto del título bruto. Para retirar impurezas se somete la base libre a cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, eluyente: MeOH). La base libre purificada del compuesto del título se absorbe en dietil éter y se trata la disolución con clorotrimetilsilano. Se separa por filtración el precipitado resultante y se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{25}N_5O_2S$ (435,55), encontrado: $[MH^+] = 436,19$

B43. Trifluoroacetato de 1-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 45 A una disolución de 4-{1-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (665 mg; compuesto B19) en DCM (5 ml) se añade ácido trifluoroacético (5 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a TA. Se retiran todos los materiales volátiles a vacío y se absorbe el residuo en dietil éter. Se agita la suspensión resultante a TA, después se separan por filtración todos los sólidos y se seca a vacío. Se repite el procedimiento una segunda vez para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{25}N_5O_2S$ (435,55), encontrado: $[MH^+] = 436,27$

B44. Trifluoroacetato de 1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

5 Una disolución de 4-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (715 mg; compuesto B20) en DCM (15 ml) se hace reaccionar con ácido trifluoroacético (3 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B43 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{22}N_4O_2S_2$ (438,57), encontrado: $[MH^+] = 439,23$

B45. Trifluoroacetato de 1-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 Una disolución de 4-{1-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,10 g; compuesto B21) en DCM (50 ml) se hace reaccionar con ácido trifluoroacético (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B43 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{24}N_6O_2S$ (436,54), encontrado: $[MH^+] = 437,28$

15 B46. Trifluoroacetato de 1-[(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Una disolución de 4-{1-[(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (321 mg; compuesto B22) en DCM (10 ml) se hace reaccionar con ácido trifluoroacético (2 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B43 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

20 MS: calc.: $C_{22}H_{23}N_5O_2S_2$ (453,59), encontrado: $[MH^+] = 454,24$

B47. Trifluoroacetato de 1-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

25 Una disolución de 4-{1-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,27 g; compuesto B23) en DCM (20 ml) se hace reaccionar con ácido trifluoroacético (5 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B43 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{24}N_6O_2S$ (436,54), encontrado: $[MH^+] = 437,21$

B48. Trifluoroacetato de 1-[[1-(metoximetil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

30 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo B49 usando 4-[1-[[1-(metoximetil)-1H-tetrazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (196 mg; compuesto B24) y ácido trifluoroacético (409 μ l) en DCM (1,2 ml). Se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{21}H_{23}N_7O_3S$ (453,53), encontrado: $[MH^+] = 454,15$

35 B49. Trifluoroacetato de 1-[[2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il]metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 A una disolución de 4-[1-[[2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg; compuesto B24) en DCM (1,69 ml) se añade lentamente ácido trifluoroacético (0,56 ml) a 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 10 min a 0°C y durante 50 min a TA. Se retiran todos los volátiles a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido, que se usa para la siguiente etapa sin más purificación.

MS: calc.: $C_{21}H_{23}N_7O_3S$ (453,53), encontrado: $[MH^+] = 454,15$

B50. 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

45 A una disolución de 4-([2-(metoxicarbonil)-5-fenil-3-tienil]carbamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g; compuesto B51) en MeOH (20 ml) se añade metóxido de sodio (300 mg) en tres porciones a TA. La mezcla de reacción se calienta para hacerla hervir a reflujo durante 3 d y después se deja ir a TA. Se añade agua enfriada en hielo (30 ml) y se ajusta el pH a 4 por adición de ácido cítrico. Se agita la suspensión resultante durante 2 h a TA; después se separa por filtración el precipitado, se lava con agua y se seca a vacío a 50°C. El compuesto del título bruto se absorbe en MeOH (25 ml) y se hace hervir a reflujo durante 3 h. Se filtra la suspensión caliente y se lava la torta de masa filtrante con MeOH caliente tres veces y se seca a vacío a 45°C para proporcionar el compuesto del

50

título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{25}N_3O_4S$ (427,52), encontrado: $[MNa^+] = 450,07$; $[MH^+ - Boc] = 328,24$

B51. 4-([2-(Metoxicarbonil)-5-fenil-3-tienil]carbamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

5 A una disolución de trifosgeno (421 mg) en THF (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se añade a 0°C una disolución de 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilato (1,00 g) en THF (10 ml) en 2 h. Se agita la mezcla a 0°C durante 1 h y a TA durante 14 h adicionales. Se enfría la suspensión resultante a 0°C y se añade gota a gota una disolución 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (867 mg) en THF (10 ml). Después de 15 min a 0°C se añade lentamente DIPEA (1,75 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 15 min a 0°C y durante 2,5 h a TA y después se lava con una disolución acuosa de cloruro de sodio (5 % p/p, tres veces con 20 ml cada uno) y con salmuera (20 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. Se retiran todos los materiales volátiles a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS (ESI): calc.: $C_{23}H_{29}N_3O_5S$ (459,56), encontrado: $[MH^+] = 459,98$; $[MNa^+] = 482,22$

B52. 1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-6-fenil-3-piperidin-4-il-1H-tieno[3,2-d]pirimidin-2,4-diona.

15 Una disolución de 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,79 g; compuesto B7) en DCM (20 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (15 ml, 4,0 M) durante 12 h a TA. Con posterioridad se añade agua (50 ml) y el pH se ajusta a aproximadamente pH 14 por adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio (5 M). Se extrae la mezcla con DCM (3x100 ml) y se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtración y evaporación del disolvente se obtiene un residuo que se recristaliza de DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

B53. 4-(6-Bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

25 A una disolución de 4-([5-bromo-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (37,6 g; compuesto B54a) en MeOH seco (205 ml) en atmósfera de argón se añade metóxido de sodio (6,16 g) a TA. La mezcla de reacción se calienta para hacerla hervir a reflujo durante 3 h, se deja enfriar a TA y después se vierte en una disolución de ácido cítrico (21,9 g) en agua enfriada con hielo (961 ml). Se separa por filtración el sólido precipitado, se lava con agua enfriada con hielo y se seca a vacío. Se absorbe el residuo en MeOH (205 ml) y se calienta la suspensión resultante para hacerla hervir a reflujo durante 1 h. Después de enfriamiento a TA, se separan por filtración todos los sólidos, se lava con MeOH y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

30 MS: calc.: $C_{16}H_{20}BrN_3O_4S$ (430,32), encontrado: $[MH^+] = 431,44$; $[MH^+ - Boc] = 331,98$

B54a. 4-([5-bromo-2-(metoxicarbonil)tiofen-3-il]carbamoil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

35 Se disuelve trifosgeno (8,22 g) en THF seco (345 ml) en atmósfera de argón. Se enfría la disolución a 0°C y se añade gota a gota una disolución de 3-amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (19,8 g) en THF seco (173 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agita la mezcla durante 14 h a TA. Se enfría la mezcla de reacción a 0°C de nuevo y se añade una disolución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (17,0 g) en THF seco (173 ml) dentro de 15 min manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de 15 min a 0°C y 3 h adicionales a TA, se añadieron agua (495 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (124 ml). La capa orgánica se separa y se extrae la capa acuosa con THF tres veces (124 ml cada uno). Se lavan las capas orgánicas combinadas con la mitad de la disolución acuosa concentrada de cloruro de sodio tres veces (250 ml cada una) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (250 ml) una vez. Después de secado sobre sulfato de sodio se retiran todos los materiales volátiles a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido que se usa sin más purificación.

B54b. 3-Amino-5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo.

45 El compuesto del título se puede preparar partiendo de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo comercialmente disponible como se describe en Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17, (2.007) 2.535-2.539.

B55. 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

50 Se pone 4-[6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (203 mg, B101), ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico (69 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (37 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (0,375 ml, 2,0 M) en un tubo de microondas y se añade DME (10 ml). Se sella el recipiente de reacción y se somete la mezcla a irradiación de microondas a 150°C con agitación durante 45 min. Después de adición de agua y extracción con DCM se lavan las capas orgánicas combinadas con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de filtración usando un separador de

fases se concentra la capa orgánica. Se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₇H₃₁N₇O₆S (581,65), encontrado: [MH+ - Boc] = 482,16

5 B56. 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

10 Se hace reaccionar 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg, compuesto B101), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (140 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (55 mg) y disolución acuosa de bicarbonato de cesio (0,563 ml, 2,0 M) en DME (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: C₂₇H₃₂FN₇O₅S (585,66), encontrado: [MH+ - Boc] = 486,17

15 B57. 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

20 Se hacen reaccionar 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (811 mg, compuesto B101), ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico (280 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (110 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (1,125 ml, 2,0 M) en DME (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: C₂₇H₃₂FN₇O₅S (585,66), encontrado: [MH+ - Boc] = 486,14

B58. 4-[6-(2,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

25 Se hacen reaccionar 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (203 mg, compuesto B101), ácido (2,5-dimetoxifenil)borónico (100 mg), dicloro-bis(triciclohexilfosfino)paladio (37 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (0,375 ml, 2,0 M) en DME (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] como un sólido.

30 MS: calc.: C₂₈H₃₅N₇O₆S (597,69), encontrado: [MH+ - Boc] = 498,18

B59. 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

35 Se hacen reaccionar 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg, compuesto B101), ácido (2-fluorofenil)borónico (116 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (55 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (0,563 ml, 2,0 M) en DME (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación dos veces por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] como un sólido.

40 MS: calc.: C₂₆H₃₀FN₇O₄S (555,63), encontrado: [MH+ - Boc] = 456,16

B60. 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

45 Se hacen reaccionar 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg, compuesto B101), ácido (4-fluorofenil)borónico (105 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (28 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (0,563 ml, 2,0 M) en DME (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación dos veces por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] y gradiente de elución de gel de sílice de fase amino: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] como un sólido.

50 MS: calc.: C₂₆H₃₀FN₇O₄S (555,63), encontrado: [MH+ - Boc] = 456,15

B61. 4-[6-(2,3-difluorofenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se hacen reaccionar 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (405 mg, compuesto B101), ácido (2,3-difluorofenil)borónico (118 mg), diclorobis(tri-ciclohexilfosfino)paladio (28 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (0,563 ml, 2,0 M) en DME (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación dos veces por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v) y gradiente de elución de gel de sílice de fase amino: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 a 30/70 (v/v)] como un sólido.

MS): calc.: $C_{26}H_{29}F_2N_7O_4S$ (573,62), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 474,16$

B62. 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, compuesto B63) y 5-(clorometil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol (342 mg) en DMF seco (20 ml) se añade carbonato de potasio (291 mg). Se agita la mezcla durante 2 h a 100°C y con posterioridad se vierte en agua enfriada con hielo. Después de agitación durante 5 min, se separa por filtración el precipitado resultante y se seca a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice de fase amino, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 100/0 a 50/50 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{32}FN_5O_7S$ (601,65), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 502,17$

B63. 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se hacen reaccionar 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, compuesto B53), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (1,30 g) y diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (257 mg) en presencia de disolución acuosa de carbonato de cesio (5,23 ml, 2,0 M) en DME (12 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55. La mezcla de reacción se vierte en agua enfriada con hielo y se extrae la mezcla con DCM. Se lava la capa orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se filtra usando un separador de fases. Se retiran todos los materiales volátiles a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{26}FN_3O_5S$ (475,53), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 376,18$

B64. 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se hacen reaccionar 4-{6-bromo-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 405 mg, compuesto B99), ácido 1,3-benzodioxol-5-ilborónico (368 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (137 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (1,39 ml, 2,0 M) en dioxano (18 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 80/20 a 50/50 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: $C_{28}H_{31}N_5O_7S$ (581,65), encontrado: $[MH^+] = 582,34$; $[MH^+ - Boc] = 482,01$

B65. 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se hacen reaccionar 4-{6-bromo-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, compuesto B99), 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (246 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (68 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (0,694 ml, 2,0 M) en dioxano (18 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/EtOH, 100/0 a 70/30 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{30}FN_5O_5S$ (555,63), encontrado: $[MH^+] = 556,40$; $[MH^+ - Boc] = 456,21$

B66. 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se ponen 4-{6-bromo-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, compuesto B99), ácido (2-fluorofenil)borónico (65 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (17 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (0,35 ml, 2,0 M) en un tubo de microondas y se añade DME (8 ml). Se sella el recipiente de reacción y se somete la mezcla a irradiación de microondas a 150°C con agitación durante 20 min. Se deja enfriar la mezcla a TA y se añade ácido (2-

fluorofenil)borónico adicional (19 mg) y diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (9 mg). Se somete de nuevo la mezcla a irradiación de microondas a 150°C con agitación durante 20 min y después se deja enfriar a TA. Después de adición de agua y extracción con EtOAc se lavan las capas orgánicas combinadas con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Se retiran todos los materiales volátiles a vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 3/1 (v/v)] para proporcionar 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{30}FN_5O_5S$ (555,63), encontrado: $[MNa^+] = 578,02$

B67. 4-[6-(3,4-difluorofenil)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se hacen reaccionar 4-[6-bromo-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (540 mg, compuesto B99), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (158 mg), diclorobis(tri-ciclohexilfosfino)paladio (37 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (489 mg, 2,0 M) en DME (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B55 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 70/30 a 50/50 a 30/70 (v/v)] como un sólido.

MS: calc.: $C_{27}H_{29}F_2N_5O_5S$ (573,62), encontrado: $[MNa^+] = 596,00$; $[MH^+ - Boc] = 474,10$

B68. 4-[1-[(3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de [3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol (450 mg, compuesto D23) en DCM seco (5 ml) se añade tetrabromometano (1,00 g) y trifenilfosfano (790 mg) y se agita la mezcla de reacción durante 15 min a TA. Se añade esta disolución a una suspensión agitada de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, compuesto B50) y carbonato de potasio (640 mg) en DMF. Se agita la mezcla durante 3 h a 65°C y con posterioridad se retiran todos los materiales volátiles a vacío. Se absorbe el residuo en EtOAc/ciclohexano (1/1, (v/v)) y se separan por filtración todos los componentes insolubles. Se concentra el líquido filtrado a vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 1/1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{35}N_5O_6S$ (581,69), encontrado: $[MH^+] = 582,66$; $[MH^+ - Boc] = 482,11$

B69. 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-[(3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de [3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol (250 mg, compuesto D22) y CBR_4 (620 mg) en DCM (5 ml) se añaden trifenilfosfina (490 mg) y se agita la mezcla de reacción durante 15 min a TA. Se añade esta disolución a una suspensión agitada de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g; compuesto B50) y carbonato de potasio (323 mg) en DMF y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 65°C. Después se retira el disolvente a vacío, se trata el residuo resultante con EtOAc / ciclohexano (1:1) y se filtra la suspensión. Se purifica el líquido filtrado por cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, eluyente EtOAc / ciclohexano 1:1) y se lava la fracción de producto con dietil éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{35}N_5O_6S$ (581,69), encontrado: $[MH^+] = 582,77$; $[MH^+ - Boc] = 482,09$

B70. 4-{1-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una disolución de (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (489 mg, compuesto D24) en DCM seco (0,6 ml) se añaden tetrabromometano (1,87 g) y trifenilfosfano (1,48 g). Se agita la mezcla durante 1 h a TA para proporcionar 3-(bromometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de reacción se usa directamente en la etapa 2.

Etapa 2

A la disolución de la etapa 1 se añaden 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, compuesto B50), DMF seco (150 ml) y carbonato de potasio (1,23 g). Se agita la mezcla durante 4 h a 50°C y con posterioridad se vierte en agua enfriada con hielo. Después de agitación durante 5 min se separa por filtración el precipitado resultante y se seca a vacío. Se absorbe el residuo en EtOAc, se separa por filtración y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{26}H_{30}N_6O_4S$ (522,63), encontrado: $[MH^+] = 523,88$; $[MH^+ - Boc] = 423,13$

B71. 4-{1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,16 g, compuesto B50) y hidrocloreto de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol (500 mg, compuesto D31) en DMF seco (15 ml) se añade carbonato de potasio (753 mg). Se agita la mezcla durante 3 h a 50°C y con posterioridad se vierte en agua enfriada con hielo. Después de agitación durante 5 min, se separa por filtración el precipitado resultante y se seca a vacío. Se absorbe el residuo en EtOAc, se separa por filtración y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₇H₃₁N₅O₄S (521,64), encontrado: [MH⁺] = 522,98; [MH⁺ - Boc] = 422,15

10 B72. 4-{1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de (4-metil-1,3-oxazol-5-il)metanol (489 mg, compuesto D26) en DCM seco (0,6 ml) se añaden tetrabromometano (1,87 g) y trifetilfosfano (1,48 g) y se agita la mezcla durante 1 h a TA. Con posterioridad, se transfiere la mezcla de reacción a un vial de microondas y se añade 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, compuesto B50), DMF seco (150 ml) y carbonato de potasio (1,23 g). Se agita la mezcla durante 4 h a 50°C y con posterioridad se vierte en agua enfriada con hielo. Después de agitación durante 5 min se separa por filtración el precipitado resultante, se absorbe en EtOAc y se seca a vacío a -78°C. Se absorbe el residuo en EtOAc y se seca a vacío tres veces más para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

20 MS: calc.: C₂₇H₃₀N₄O₅S (522,62), encontrado: [MH⁺] = 523,73; [MH⁺ - Boc] = 423,12

B73. 4-{1-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, compuesto B50) y 2-(clorometil)-5-etiltiofeno (480 mg, compuesto D27) en DMF seco (15 ml) se añade carbonato de potasio (778 mg). Se agita la mezcla durante 1 h a 100°C y con posterioridad se vierte en agua enfriada con hielo. Después de agitación durante 5 min, se separa por filtración el precipitado resultante y se seca a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, eluyente: ciclohexano/EtOAc, 5/1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₉H₃₃N₃O₄S₂ (551,73), encontrado: [MH⁺] = 552,71; [MH⁺ - Boc] = 452,14

30 B74. 4-{1-[(3-metiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Según el procedimiento descrito para el compuesto B71, se hace reaccionar 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,09 g, compuesto B50) con 2-(clorometil)-3-metiltiofeno (410 mg, compuesto D28) en presencia de carbonato de potasio (778 mg) en DMF seco (14 ml) durante 1 h a 100°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₈H₃₁N₃O₄S₂ (537,70), encontrado: [MH⁺] = 538,70; [MH⁺ - Boc] = 438,07

B75. 4-{1-[(5-etil-2H-tetrazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 5-etil-2-[(tripropan-2-il)il]oxi]metil]-2H-tetrazol (1,53 g; compuesto D30) en DCM se añade n-Bu₄NF (5,34 ml de disolución 1 M en THF) y se agita durante 30 min a TA. Después de terminación de la reacción (control por TLC, sistema eluyente: EtOAc/c-Hexano, 1/6, (v/v)) se añaden CBr₄ (2,13 g) y PPh₃ (1,68 g) y se agita la mezcla de reacción durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se añade a una mezcla de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (913 mg; compuesto B50) y carbonato de potasio (1,33 g) en DMF y se agita la mezcla de reacción combinada durante 12 h a 80°C. Se evaporan todos los compuestos volátiles a presión reducida y se purifica el residuo resultante por cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, eluyente EtOAc / ciclohexano, 1/6, (v/v)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₆H₃₁N₇O₄S (537,64), encontrado: [MH⁺] = 538,96; [MH⁺ - Boc] = 438,11

B76. 4-{1-[(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 4-(2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,565 g, compuesto B50) y 2-terc-butil-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol (1.050 mg, compuesto D29) en DMF seco (50 ml) se añade carbonato de potasio (829 mg). Se agita la mezcla durante 3 h a 100°C y con posterioridad se vierte en

agua enfriada con hielo. Después de agitación durante 5 min, se separa por filtración el precipitado resultante y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{29}H_{35}N_5O_5S$ (565,69), encontrado: $[MH^+] = 565,97$; $[MH^+ - Boc] = 466,22$

5 B77. Hidrocloruro de 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 A una disolución de 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (239 mg; compuesto B50) en 1,4 dioxano (6 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,028 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 3 d a TA. Se evaporan todos los compuestos volátiles y se trata el residuo con DCM y después de la eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}N_7O_4S$ (481,53), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 482,16$

B78. Hidrocloruro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-diona.

15 A una disolución de 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (432 mg, compuesto B56) en 1,4 dioxano (10 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,845 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 3 d a TA. Se evaporan todos los compuestos volátiles, se trata el residuo con DCM y después de la eliminación del disolvente a presión reducida el compuesto del título se obtiene como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{24}FN_7O_3S$ (485,54), encontrado: $[MH^+] = 486,18$

20 B79. Hidrocloruro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

25 A una disolución de 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (435 mg; compuesto B57) en 1,4 dioxano (10 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,858 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 3 d a TA. Para completar la reacción se añade una cantidad adicional de una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,9 ml, 4,0 M) y se agita la mezcla durante 1 h a 60°C. Con posterioridad se evaporan todos los compuestos volátiles y se trata el residuo con DCM y después de la eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{24}FN_7O_3S$ (485,54), encontrado: $[MH^+] = 486,16$

30 B80. Hidrocloruro de 6-(2,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

35 Se hacen reaccionar 4-[6-(2,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (331 mg, compuesto B58) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,4 ml + 0,9 ml, 4,0 M) en 1,4 dioxano (20 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B79 para proporcionar el compuesto del título.

MS: calc.: $C_{23}H_{27}N_7O_4S$ (497,58), encontrado: $[MH^+] = 498,14$

B81. Hidrocloruro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 Se hacen reaccionar 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (364 mg, compuesto B59) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,6 ml, 4,0 M) en 1,4 dioxano (10 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B78 para proporcionar el compuesto del título.

MS: calc.: $C_{21}H_{22}FN_7O_2S$ (455,52), encontrado: $[MH^+] = 456,15$

45 B82. Hidrocloruro de 1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Se hacen reaccionar 4-{1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (292 mg, compuesto B60) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,3 ml, 4,0 M) en 1,4 dioxano (8 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B78 para proporcionar el compuesto del título.

50 MS: calc.: $C_{21}H_{22}FN_7O_2S$ (455,52), encontrado: $[MH^+] = 456,14$

B83. Hidrocloruro de 6-(2,3-difluorofenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

5 Se hacen reaccionar 4-[6-(2,3-difluorofenil)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (44 mg, compuesto B61) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,2 ml + 0,9 ml, 4,0 M) en 1,4 dioxano (2 ml) según el procedimiento descrito en el ejemplo B79 para proporcionar el compuesto del título.

MS: calc.: $C_{21}H_{21}F_2N_7O_2S$ (473,51), encontrado: $[MH^+] = 474,15$

B84. Hidrocloruro de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

10 A una disolución de 4-[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (890 mg, compuesto B62) en 1,4 dioxano (13 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (7,4 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 2,5 h a TA. Se evaporan todos los compuestos volátiles y se trata el residuo con DCM y después de la eliminación del disolvente a presión reducida se obtiene el compuesto del título como un sólido.

15 MS: calc.: $C_{23}H_{24}FN_5O_5S$ (501,53), encontrado: $[MH^+] = 502,15$

B85. Hidrocloruro de 1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Etapa 1

20 Se ponen 4-{6-bromo-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, compuesto B99), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (409 mg), diclorobis(triciclohexilfosfino)paladio (137 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (1,4 ml, 2,0 M) en un tubo de microondas y se añade DME (15 ml).

25 Se sella el recipiente de reacción y se somete la mezcla a irradiación de microondas a 150°C con agitación durante 40 min. Se deja enfriar la mezcla a TA y después se filtra por un tapón de sílice (eluyente: DCM). Después de la eliminación de todos los materiales volátiles se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM/EtOAc, 1/0 a 4/1 (v/v)] para proporcionar 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido que se usa para la etapa 2.

Etapa 2

30 Una disolución de 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (719 mg) de la etapa 1 en DCM (15 ml) se hace reaccionar con una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,3 ml, 4,0 M) según el procedimiento descrito en el ejemplo B28 para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{24}FN_5O_4S$ (485,53), encontrado: $[MH^+] = 486,23$

35 B86. Hidrocloruro de 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 A una disolución de 4-[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,75 g; compuesto B64) en 1,4 dioxano (130 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (31 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 12 h a TA. Para completar la reacción, se añade una cantidad adicional de una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 4,0 M) y se agita la mezcla durante 20 h a TA. Con posterioridad, se filtra la suspensión para proporcionar compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{23}N_5O_5S$ (481,53), encontrado: $[MH^+] = 482,18$

45 B87. Hidrocloruro de 1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una disolución de 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (360 mg, compuesto B65) en 1,4 dioxano (13 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml, 4,0 M) y se agita la mezcla de reacción durante 48 h a TA. Con posterioridad se filtra la suspensión para proporcionar compuesto del título como un sólido.

50 MS: calc.: $C_{22}H_{22}FN_5O_3S$ (455,51), encontrado: $[MH^+] = 456,23$

B88. Hidrocloruro de 1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Etapa 1

5 Se ponen 4-{6-bromo-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, B99), ácido (2-fluorofenil)borónico (337 mg), diclorobis(fosfino)paladio (137 mg) y disolución acuosa de carbonato de cesio (1,4 ml, 2,0 M) en un tubo de microondas y se añade DME (15 ml). Se sella el recipiente de reacción y se somete la mezcla a irradiación de microondas a 150°C con agitación durante 40 min. Se deja enfriar la mezcla a TA, se añade ácido (2-fluorofenil)borónico adicional (52 mg) y se somete el recipiente a irradiación de microondas a 150°C durante 40 min adicionales. Se deja enfriar la mezcla a TA y después se filtra por 10 un tapón de sílice (eluyente: DCM). Después de la eliminación de todos los materiales volátiles se purifica el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano/EtOAc, 1/0 a 2/3 (v/v)] para proporcionar 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo que se cristaliza de tolueno y se usa directamente para la etapa 2.

15 Etapa 2

A una disolución de 4-{1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-(2-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (333 mg) de la etapa 1 en DCM (8 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2,5 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 12 h a TA. Se separa por filtración el precipitado y se seca a vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título que se purifica por 20 HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₂H₂₂FN₅O₃S (455,51), encontrado: [MH⁺] = 456,17

B89. Hidrocloruro de 6-(3,4-difluorofenil)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

25 A una disolución de 4-[6-(3,4-difluorofenil)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, compuesto B67) en 1,4-dioxano (7 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,7 ml, 4,0 M). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 50°C y con posterioridad durante 12 h a TA. Para completar la reacción se añade una cantidad adicional de una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,9 ml, 4,0 M) y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 65°C. Después se retiran todos los compuestos volátiles a presión reducida para proporcionar el compuesto del 30 título como un sólido.

MS: calc.: C₂₂H₂₁F₂N₅O₃S (473,50), encontrado: [MH⁺] = 474,10

B90. Hidrocloruro de 1-[[3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

35 Se disuelve 4-[1-[[3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, compuesto B68) en una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (20 ml, 6,8 M). Se agita la mezcla de reacción durante 30 min a TA. Después se añade dietil éter y se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₄H₂₇N₅O₄S (481,57), encontrado: [MH⁺] = 482,11

40 B91. Trifluoroacetato de 6-fenil-3-(piperidin-4-il)-1-[[3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

A una disolución de 4-[2,4-dioxo-6-fenil-1-[[3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, compuesto B69) en DCM (10 ml) se añade ácido trifluoroacético (10 ml). Después de 1 h a TA se retiran todos los materiales volátiles a vacío. Se absorbe el residuo en dietil éter, se separa por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₄H₂₇N₅O₄S (481,57), encontrado: [MH⁺] = 482,12

B92. Hidrocloruro de 1-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

50 A una disolución de 4-[1-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (944 mg, compuesto B70) en 1,4-dioxano (25 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 6,8 M). Se agita la mezcla de reacción durante 17 h a TA. Se separa

por filtración el precipitado resultante, se lava con dietil éter y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{21}H_{22}N_6O_2S$ (422,51), encontrado: $[MH^+] = 423,09$

B93. Hidrocloruro de 1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 5 Según el procedimiento descrito para el compuesto B92, se hacen reaccionar 4-{1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, compuesto B71) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 6,8 M) en 1,4-dioxano (25 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}N_5O_2S$ (421,52), encontrado: $[MH^+] = 422,09$

- 10 B94. Hidrocloruro de 1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Según el procedimiento descrito para el compuesto B92, se hacen reaccionar 4-{1-[(4-metil-1,3-oxazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (701 mg, compuesto B72) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 6,8 M) en 1,4-dioxano (25 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

- 15 MS: calc.: $C_{22}H_{22}N_4O_3S$ (422,51), encontrado: $[MH^+] = 423,15$

B95. Hidrocloruro de 1-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 20 Según el procedimiento descrito para el compuesto B92, se hacen reaccionar 4-{1-[(5-etiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,18 g, compuesto B73) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (8,0 ml, 6,8 M) en 1,4-dioxano (35 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{24}H_{25}N_3O_2S_2$ (451,61), encontrado: $[MH^+] = 452,13$

B96. Hidrocloruro de 1-[(3-metiltiofen-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 25 Según el procedimiento descrito para el compuesto B92, se hacen reaccionar 4-{1-[(3-metiltiofen-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (825 mg, compuesto B74) y una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 6,8 M) en 1,4-dioxano (25 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{23}N_3O_2S_2$ (437,59), encontrado: $[MH^+] = 438,07$

B97. Hidrocloruro de 1-[(5-etil-2H-tetrazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 30 Según el procedimiento descrito para el compuesto B90, se hace reaccionar 4-{1-[(5-etil-2H-tetrazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg, compuesto B75) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5,0 ml, 6,8 M) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{21}H_{23}N_7O_2S$ (437,53), encontrado: $[MH^+] = 438,11$

B98. Hidrocloruro de 1-[(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-fenil-3-(piperidin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 35 A una disolución de 4-{1-[(5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2,4-dioxo-6-fenil-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,09 g, compuesto B76) en 1,4-dioxano (21 ml) se añade una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (9,0 ml, 4,0 M). Se pone el matraz de reacción en un baño de ultrasonidos durante 15 min a TA y después se agita la mezcla de reacción durante 3 h a TA. Se retiran todos los compuestos volátiles a presión reducida y se trata el residuo resultante dos veces con DCM. Después de evaporación de DCM a presión reducida se obtiene el compuesto del título como un sólido.

40 MS: calc.: $C_{24}H_{27}N_5O_3S$ (465,58), encontrado: $[MH^+] = 466,23$

B99. 4-{6-bromo-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 45 Se suspende 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, compuesto B53) y carbonato de potasio (1,60 g) en DMF seco (50 ml) y se añade 5-(clorometil)-3-etil-1,2,4-oxadiazol (1,70 g, compuesto D7). Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h y después se vierte en agua enfriada con hielo (250 ml). Se separa por filtración el precipitado resultante y se seca a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{21}H_{26}BrN_5O_5S$ (540,44), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 442,7$

B100. 4-[6-bromo-1-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

5 Según el procedimiento descrito para el compuesto B99 se hace reaccionar 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,00 g; compuesto B53) con 5-(clorometil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol (3,78 g, D14) en presencia de carbonato de potasio (3,21 g) en DMF (93 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{21}H_{26}BrN_5O_6S$ (556,44), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 456,19$, $[MH^+ - C_4H_8] = 499,87$

10 B101. 4-{6-bromo-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

15 A una disolución de 4-(6-bromo-2,4-dioxo-1,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-3(2H)-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, compuesto B53) en THF anhidro (100 ml) se añade lentamente 5-(clorometil)-2-etil-2H-tetrazol (5,62 g, compuesto D32), bis(trimetilsilil)amida sódica (11,6 ml, disolución 1,0 M en THF) y yoduro de sodio (348 mg). Se agita la mezcla de reacción durante 48 h a 45°C. Después se retiran todos los compuestos volátiles a presión reducida y se trata el residuo con DCM (100 ml) y agua (50 ml). Se separa la capa orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de purificación por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc / ciclohexano, 1 / 1 (v/v)] se obtiene el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{20}H_{26}BrN_7O_4S$ (540,44), encontrado: $[MH^+ - Boc] = 440,064$

20 C1. 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo, 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo y 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo.

25 Una disolución de 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo (16 g; compuesto C9) en DCM (150 ml) se agita a -50°C (hielo seco/ baño de acetona). Se disuelve m-CPBA (17,4 g) en DCM y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración se añade DCM adicional a la disolución con agitación hasta que se alcanza un volumen final de 200 ml. Se añaden lentamente 120 ml de esta disolución a la disolución de partida a por debajo de -50°C (hielo seco/ baño de acetona) en atmósfera de nitrógeno hasta que haya desaparecido todo el material de partida. Con posterioridad se vierte la disolución de reacción en una mezcla de disolución de $Na_2S_2O_3$ (10% p/p, 100 ml) y una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). Se agita la mezcla a TA durante 2 h. Se extrae la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra en atmósfera de nitrógeno. Se evapora el disolvente a vacío para obtener un aceite viscoso que se purifica por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: EtOAc / MeOH / n-hexano, 19/1/6 a 19/1/0 (v/v/v)] para proporcionar los tres compuestos separados, 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo, 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo y 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo.

Diastereómero 1 (Rf: 0,26; Et_2O / MeOH, 19/1 (v/v))

MS: calc.: $C_{23}H_{25}NO_5S$ (427,52), encontrado: $[MH^+] = 428,0$

Diastereómero 2: (Rf: 0,14; Et_2O / MeOH, 19/1 (v/v))

40 MS: calc.: $C_{23}H_{25}NO_5S$ (427,52), encontrado: $[MH^+] = 428,0$

No se asigna la configuración absoluta en el azufre (del Diastereómero 1 y 2). Por lo tanto, no se puede decir si el Diastereómero 1 es 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo o 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo; lo mismo se aplica al Diastereómero 2.

45 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo (Rf: 0,81; Et_2O / MeOH, 19/1 (v/v)); P.f.: 178°C.

MS: calc.: $C_{23}H_{25}NO_6S$ (443,52), encontrado: $[MH^+] = 444,0$

50 C2. Uno de ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico o ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (Diastereómero Ácido 1).

A una disolución de Diastereómero 1 (9,3 g; C1) en 1,4-dioxano (150 ml; desgasificado por corriente de nitrógeno) se añade una disolución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml, 2,0 M) y se agita la disolución durante 18 h a TA. Una

disolución de cloruro de hidrógeno (20 ml, 2,0 M) se añade gota a gota hasta que se alcanza un pH de 6. Se retira el disolvente a vacío y se trata el residuo resultante con DCM (250 ml) y MeOH (20 ml). Se filtra la suspensión resultante, se evapora a sequedad el líquido filtrado, se trata el residuo con DIP (100 ml) y se agita la suspensión resultante durante 24 h a TA en una atmósfera de nitrógeno. Se filtra la suspensión, se lava la torta de masa filtrante con DIP y se seca a vacío a 65°C para proporcionar el compuesto del título como una mezcla.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}NO_5S$ (413,49), encontrado: $[MH^+] = 414,0$

C3. Uno de ácido 4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico o ácido 4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (BYK463324) (Diastereómero Ácido 2).

10 El compuesto del título se prepara de manera análoga a como se describe para el ejemplo C2 usando Diastereómero 2 (5,0 g; de C1), 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M, 10 ml de una disolución 2 M de cloruro de hidrógeno y 200 ml de 1,4-dioxano.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}NO_5S$ (413,49), encontrado: $[MH^+] = 414,0$

C4. 4-[[[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo.

15 Una disolución de m-CPBA (40,1 g) en DCM (350 ml) se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se vuelve a cargar el líquido filtrado con DCM a un volumen final de 500 ml. Se añaden lentamente 420 ml de esta disolución (7 h) a una disolución de 4-[[[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo (23,3 g; compuesto C12) en DCM (200 ml) a 0°C hasta que ha desaparecido todo el material de partida. La disolución de reacción se enfría rápidamente por adición de una mezcla de disolución acuosa al 30% de Na_2SO_3 (250 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y se agita durante 12 h a TA. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío para obtener un residuo sólido. Se trata el residuo con 300 ml de DIP y se enfría la suspensión a 0°C (baño de hielo). Después de filtración y secado a vacío a 60°C se obtiene el compuesto del título como un sólido.

25 MS: calc.: $C_{23}H_{27}NO_7S$ (461,53), encontrado: $[MH^+] = 462,11$

C5. 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo.

30 A una mezcla agitada de 4-[[[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo (22,8 g; compuesto C4) y K_2CO_3 (6,82 g) en ACN absoluto (200 ml) se añade $POCl_3$ (13,6 ml) a 0°C (baño de hielo). Se deja ir la suspensión a TA en 1 h y con posterioridad se hace hervir a reflujo a 85°C durante 6 h. Después se agita la mezcla durante 12 h a TA en atmósfera de nitrógeno. Se enfría rápidamente la mezcla con agua (500 ml) y se ajusta a pH 7 por adición de NaOH 0,4 M. El ACN se destila de y se añade DCM (500 ml) a la suspensión restante. El valor del pH se ajusta a 8,1 por adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio (0,4 M) y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agita la mezcla a TA durante 12 h. Se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con DCM (300 ml). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío a sequedad. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, sistema eluyente: n-hexano / EtOAc / trietilamina 11/8/1 (v/v/v)] para obtener un sólido bruto. Se trata el residuo con DIP (400 ml) y se agita a temperatura de reflujo durante 3 h. Se enfría la suspensión a 0°C con un baño de hielo y se separa por filtración. Se lava la torta de masa filtrante con DIP y se seca a vacío a 70°C para obtener el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{23}H_{25}NO_6S$ (443,52), encontrado: $[MH^+] = 444,27$

C6. ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico.

45 Una disolución de 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo (380 mg; compuesto C5) en 1,4-dioxano (10 ml) se trata con una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml) y se agita la disolución de reacción durante aproximadamente 20 h a 45°C a 50°C. Se deja ir la disolución a TA y después se añade una disolución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno (1 ml). Se agita la mezcla durante 20 min a TA, se filtra y se evapora a sequedad el líquido filtrado a vacío. Con posterioridad, se trata el residuo con DCM (30 ml) y se filtra la suspensión resultante. Se retira el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $C_{22}H_{23}NO_6S$ (429,49), encontrado: $[MH^+] = 430,25$

C7. 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo.

A una disolución de 3-[[[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo (2,58

g; compuesto C11) y 2-cloropiridin (0,68 ml) en tolueno (60 ml) se añade lentamente una disolución de POCl_3 (1,65 ml) en tolueno (6 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 12 h a 100°C . Se deja ir la mezcla de reacción a TA y después se enfría rápidamente por adición lenta de agua (15 ml). Se añade agua adicional (30 ml) y se ajusta el pH a aproximadamente 9 por adición de disolución acuosa 5 M de hidróxido de sodio. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con tolueno (30 ml). Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se retira el disolvente a vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: ciclohexano / EtOAc, 3/1 a 1 / 1 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (411,52), encontrado: $[\text{MH}^+] = 411,9$

10 C8. ácido 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico.

A una disolución de 3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo (0,5 g; compuesto C7) en 1,4-dioxano (8 ml) se añade una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,3 ml) y se agita la mezcla de reacción a TA durante 12 h. Se añade una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno (1,3 ml, 2,0 M) con agitación. Se evapora la mezcla de reacción a sequedad a vacío y el residuo resultante se usa para la siguiente etapa sin más purificación.

MS: calc.: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (397,49), encontrado: $[\text{MH}^+] = 398,23$

C9. 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo.

A una suspensión de 4-[[[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo (20,5 g; compuesto C12) y carbonato de potasio (6,6 g) en ACN (400 ml) se añade lentamente una disolución de POCl_3 (13,2 ml) en CAN (50 ml) a 0°C . Con posterioridad la mezcla se calienta para hacerla hervir a reflujo durante 17 h. La reacción se enfría rápidamente por adición de agua (300 ml) a TA y se ajusta el valor del pH a pH 7,6 por adición de una disolución acuosa al 40% de hidróxido de sodio. Se retira el acetónitrilo a vacío y se añade dietil éter a la suspensión. El pH se ajusta a pH 8,6 por adición adicional de una disolución acuosa al 40% de hidróxido de sodio y una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de extracción se separa la fase orgánica, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación del disolvente proporciona un sólido que se purifica por cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, gradiente de elución: n-hexano / acetato de isopropilo, 19/1 a 12/8 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (411,52), encontrado: $[\text{MH}^+] = 412,2$

C10. ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico.

A una disolución de 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo (5,0 g; compuesto C9) en dioxano (40 ml) se añade una disolución acuosa 2,0 M de hidróxido de sodio (18,3 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 1,5 h a TA. Después se añade una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno (1,83 ml, 2,0 M) y se retiran todos los compuestos volátiles a vacío para proporcionar el compuesto del título con partes de cloruro de sodio.

MS: calc.: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (397,49), encontrado: $[\text{MH}^+] = 398,2$

C11. 3-[[[(3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo.

A una suspensión de hidrocloreto de (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina (1,82 g; compuesto C13), ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (1,08 g) y HBTU (2,50 g) en DCM (50 ml) se añade DIPEA (4,2 ml) y se agita la mezcla durante 1 h a TA. Se añade una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtración se retira el disolvente a vacío y se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita [gel de sílice, gradiente de elución: DCM / MeOH, 100 / 0 a 95 / 5 (v/v)] para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$ (429,35), encontrado: $[\text{MH}^+] = 430,0$

C12. 4-[[[(3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo.

A una suspensión de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (11,35 g) en DCM (300 ml) se añaden 5 gotas de DMF y se agita la mezcla de reacción durante 20 min a TA en una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión, se añade lentamente cloruro de oxalilo (5,67 ml) disuelto en DCM (60 ml) a 0°C (baño de hielo). El baño de hielo se retira y se agita la mezcla durante 4 h a TA. Se añade DCM (3 x 200 ml) a la mezcla de reacción y se evaporan conjuntamente los compuestos volátiles a presión reducida (tres veces). Finalmente se retiran todos los compuestos volátiles a vacío para obtener un aceite, que se disuelve en DCM (200 ml) y se añade gota a gota a una disolución de hidrocloreto de (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina (18,23 g; compuesto C13) y DIPEA (41,1 ml) en DCM (200 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitación durante 12 h a TA, se enfría rápidamente la reacción por adición de una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa

la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad a vacío. Se suspende el residuo resultante en DIP (300 ml) y se calienta para hacerlo hervir a reflujo durante 3,5 h. Se agita la suspensión durante 2 d a TA y con posterioridad se enfría a 0° (baño de hielo). Se filtra la suspensión y se lava la torta de masa filtrante con pequeñas cantidades de DIP y se seca a vacío durante 12 h a 60°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

MS: calc.: C₂₃H₂₇NO₅S (429,35), encontrado: [MH⁺] = 430,0

C13. Hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina.

Una mezcla de Hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-N-[(1R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina (1,0 g; compuesto C14) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agita a temperatura de reflujo durante 30 min proporcionando una disolución roja oscura. Enfriada a TA se evapora la disolución, se disuelve el residuo viscoso oscuro en una mezcla de dietil éter (5 ml) y agua (5 ml) y se aumenta el pH de la disolución hasta 10 por adición de unas gotas de una disolución acuosa al 40 % de hidróxido de sodio. Se extrae la mezcla con dietil éter, se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrae dos veces con una disolución acuosa al 20% de ácido cítrico. El pH de las disoluciones ácidas acuosas recogidas de aproximadamente 2,4 se aumenta hasta 10 por adición de una disolución al 40% de NaOH y se extrae la mezcla básica con dietil éter. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y después se evapora para proporcionar un residuo oleoso. Esto se disuelve en 2-propanol (10 ml) y a la disolución agitada se añade gota a gota una disolución 5-6 M de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (1 ml) a TA induciendo una cristalización espontánea. Se concentra la suspensión a aproximadamente la mitad del volumen y se agita durante 15 h a TA. Se separan por filtración los cristales, se lavan con 2-propanol (2 ml), se secan a vacío a 40° C para proporcionar el compuesto del título. P.f.: 233°C (descomposición).

MS: calc.: C₁₄H₂₁NO₂S (267,85), encontrado.: [MH⁺] 268,0

[d]_D²⁰ = -40,8 ° (MeOH, c = 1)

C14. Hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-N-[(1R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina.

Se disuelven 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (0,67 g; compuesto C15) y (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etanamina a TA en 12,5 ml de DCM. Manteniendo la temperatura a aproximadamente 20°C se añade ácido acético (0,3 g) gota a gota a la disolución seguido por adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0,84 g) y se agita la mezcla durante 15 h a TA. Después de evaporación de aproximadamente 11 ml del disolvente, se extrae el residuo con dietil éter (8 ml) y con una disolución acuosa al 20% de ácido cítrico (tres veces con 2,5 ml cada una). Se lava la disolución ácida acuosa recogida dos veces con dietil éter (2 ml cada una) y el pH se aumenta desde de aproximadamente 2,4 hasta 6,0 por adición de una disolución acuosa al 40% de hidróxido de sodio. Después se extrae la disolución con dietil éter (tres veces con 4 ml cada una), se lava la fase orgánica recogida dos veces con agua (2 ml cada una), se filtra y se concentra a vacío a sequedad proporcionando un residuo sólido. Esto se disuelve en 2-propanol (12 ml) a aproximadamente 60°C y se añade una disolución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno (0,32 ml). Manteniendo la temperatura a aproximadamente 60°C, se agita la disolución durante aproximadamente 1 h al tiempo que tiene lugar una cristalización lenta. Después se calienta la suspensión a temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 h y después se enfría lentamente a TA y se agita durante 15 h adicionales. Se separa la suspensión por filtración y se lava el residuo del filtro sólido con 2-propanol (1 ml) proporcionando un material cristalino.

Esto se suspende en 2-propanol (11 ml), se calienta la suspensión a temperatura de reflujo y se añade agua (1,6 ml) proporcionando una disolución clara. Esta se enfría lentamente a aproximadamente 70°C con agitación continua induciendo una cristalización espontánea. Después de agitación adicional a 70°C durante aproximadamente 1 h se enfría lentamente la suspensión a TA y se agita durante 15 h adicionales. Se separan por filtración los cristales, se lavan con 2-propanol (1 ml) y se secan a vacío a aproximadamente 50°C durante 24 h proporcionando el compuesto del título. P.f.: 214 -214,5°C (descomposición).

MS: calc.: C₂₃H₃₁NO₃S (base libre) (401,57), encontrado.: [MH⁺] 401,7

[d]_D²⁰ = +82,5 ° (MeOH, c = 1)

C15. 3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-2H-tiopiran-4-ona.

A una suspensión de 3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-ona (0,88 g) en 8,5 ml de 4-metilpentan-2-ona, que se enfría a aproximadamente 2°C, se añade gota a gota éster metílico del ácido trifluoro-metansulfónico (0,6 g) en aproximadamente 9 min. Después de 20 min de agitación a TA, se añade una disolución combinada de hidrogenosulfuro de sodio monohidratado (0,82 g) y sulfuro de sodio noahidratado (0,98 g) en 8,5 ml de agua y se calienta después la mezcla de reacción agitada a temperatura de reflujo durante 4 h. Enfriada a TA, se detiene la agitación y se separa la capa orgánica acumulada. Se lava la fase acuosa tres veces con 2 ml cada una de EtOAc. Se lava la fase orgánica recogida dos veces con 3 ml cada una de agua, se filtra y se concentra a vacío proporcionando un residuo sólido. Esto se suspende en 2-propanol (4 ml) y se calienta la suspensión a temperatura

de reflujo proporcionando una disolución clara. Se enfría lentamente la disolución agitada de manera continua a TA induciendo una cristalización espontánea. Después de agitación durante 15 h a TA, se agita más la suspensión a aproximadamente 2°C durante 2 h y después se separan por filtración los cristales, se lavan con 2-propanol (1 ml) y se secan a vacío a aproximadamente 60°C durante 24 h proporcionando el compuesto del título. P.f.: 108,5 - 109,5°C.

MS: calc.: C₁₄H₁₈O₃S (266,36), encontrado.: [MH⁺] 266,2

C16. ácido 4-[(4aR,10bR)-8,9-dimetoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico.

Se puede preparar ácido 4-[(4aR,10bR)-8,9-dimetoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico en analogía al procedimiento descrito para el ácido 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoico (compuesto C10).

MS: calc.: C₂₁H₂₁NO₄S (383,47), encontrado: [MH⁺] = 384,2

C17. 4-[(4aR,10bR)-8,9-dimetoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo.

Se puede preparar 4-[(4aR,10bR)-8,9-dimetoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo en analogía al procedimiento descrito para el 4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoato de metilo (compuesto C9).

MS: calc.: C₂₂H₂₃NO₄S (397,49), encontrado: [MH⁺] = 398,2

C18. 4-[[[(3R,4R)-3-(3,4-Dimetoxifenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo.

Se puede preparar 4-[[[(3R,4R)-3-(3,4-dimetoxifenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo en analogía al procedimiento descrito para el 3-[[[(3R,4R)-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-il]carbamoil]benzoato de metilo (compuesto C11).

MS: calc.: C₂₂H₂₅NO₅S (415,51), encontrado: [MH⁺] = 416,1

C19. Hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3,4-dimetoxifenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina. Se puede preparar hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3,4-dimetoxi-fenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina en analogía al procedimiento descrito para el hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina (compuesto C13). P.f.: 269,5°C.

MS: calc.: C₁₃H₁₉NO₂S (253,36), encontrado: [MH⁺] = 254,1

[α]_D²⁰ = -43,1 (c = 1, MeOH)

C20. Hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina.

Se puede preparar hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-[(1R)-1-(4-metoxifenil)etil]tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina en analogía al procedimiento descrito para el hidrocloruro de (3R,4R)-3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-N-[(1R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina (compuesto C14). P.f.: 204,5 - 205,0°C.

MS calc.: C₂₂H₂₉NO₃S (387,54), encontrado: [MH⁺] = 388,0

[α]_D²⁰ = 77,1 (c = 1, MeOH)

C21. 3-(3,4-dimetoxifenil)tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona.

Se pueden preparar 3-(3,4-dimetoxifenil)tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona en analogía al procedimiento descrito para el 3-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (compuesto C15) o en analogía al método descrito en la patente de EE.UU. 20080103168.

MS: calc.: C₁₃H₁₆O₃S (252,33), encontrado [M⁺] = 252,1

C22. 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpiperidin-4-ona.

Se puede preparar 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metilpiperidin-4-ona en analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-metilpiperidin-4-ona en la solicitud de patente internacional WO 9855481 o como se describe en la patente alemana DE 4217401.

D1. 2-(Clorometil)-5-etil-1,3-oxazol.

Se puede preparar 2-(clorometil)-5-etil-1,3-oxazol en analogía al procedimiento descrito para el 2-(clorometil)-5-metil-1,3-oxazol en la patente europea EP1813603 (patente europea EP1813603; ejemplo 13).

D2. 3-(Clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol.

- 3-(Clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D3. 5-(Clorometil)-3-etilisoxazol.
- El 5-(clorometil)-3-etilisoxazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D4. 2-(Clorometil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol.
- 5 El 2-(clorometil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D5. 2-(Clorometil)-4-etil-1,3-oxazol.
- El 2-(clorometil)-4-etil-1,3-oxazol se puede preparar como se describe en el Journal of Medicinal Chemistry 45 (2.002), 3.905-3.927.
- D6. 3-(Clorometil)-5-metilisoxazol.
- 10 El 3-clorometil-5-metilisoxazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D7. 5-(Clorometil)-3-etil-1,2,4-oxadiazol.
- El 5-(clorometil)-3-etil-1,2,4-oxadiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D8. 2-(Clorometil)-5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol.
- 15 Se puede preparar 2-(clorometil)-5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol de manera análoga a 2-(clorometil)-5-(etoximetil)-1,3,4-oxadiazol como se describe por H. Mildenberger et al. en la patente alemana DE 2047465.
- D9. 5-(Clorometil)-2-etil-1,3-oxazol.
- Se puede sintetizar 5-clorometil-2-etil-1,3-oxazol de 5-bromometil-2-etil-1,3-oxazol por hidrolización al correspondiente alcohol por tratamiento con disolución de carbonato de sodio y cloración del alcohol por tratamiento con cloruro de tionilo. Se puede preparar 5-bromometil-2-etil-1,3-oxazol en analogía a los procedimientos descritos en Journal of the American Chemical Society 1.982, 4.461-4.465.
- 20 D10. 4-(Clorometil)-2-metil-1,3-tiazol.
- El 4-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D11. 5-(Clorometil)-3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol.
- El 5-(clorometil)-3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- 25 D12. 2-(Clorometil)-5-metil-1,3-tiazol.
- El 2-(clorometil)-5-metil-1,3-tiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D13. 2-(Clorometil)-4-metil-1,3-tiazol.
- El 2-(clorometil)-4-metil-1,3-tiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D14. 5-(Clorometil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol.
- 30 El 5-(clorometil)-3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol es un compuesto comercialmente disponible.
- D15. 4-(Clorometil)-2-etil-1,3-oxazol.
- El 4-(clorometil)-2-etil-1,3-oxazol se puede preparar en analogía al procedimiento descrito para la síntesis de 4-(clorometil)-2-propil-1,3-oxazol en la patente europea EP 0177353 (ejemplo de referencia 1).
- D16. 4-(Clorometil)-1-etil-1H-pirazol.
- 35 Se puede preparar 4-clorometil-1-etil-1H-pirazol a partir de (1-etil-1 H-pirazol-5-il)metanol por tratamiento con cloruro de tionilo en condiciones estándar. El (1-etil-1 H-pirazol-5-il)metanol es un compuesto comercialmente disponible.
- D17. 3-(Clorometil)-1-etil-1H-pirazol.
- Se puede preparar 3-clorometil-1-etil-1H-pirazol a partir de (1-etil-1H-pirazol-3-il)metanol por tratamiento con cloruro de tionilo en condiciones estándar. El (1-etil-1H-pirazol-3-il)metanol es un compuesto comercialmente disponible.
- 40 D18. 5-(Clorometil)-2-metil-1,3-tiazol.

Se puede preparar 5-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol a partir de 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo comercialmente disponible por tratamiento con hidruro de litio y aluminio y posterior tratamiento del alcohol resultante con cloruro de tionilo en condiciones estándar.

D19. 4-(Clorometil)-2-etil-2H-1,2,3-triazol.

- 5 Se puede preparar 4-(clorometil)-2-etil-2H-1,2,3-triazol en dos etapas a partir de 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo en analogía al procedimiento descrito en *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 13 (2.005), 363-386. La síntesis de 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo se describe en la patente internacional WO 98/50385 A1 (ejemplo 97, etapa a).

D20. 5-(Clorometil)-3-etil-1,2,4-tiadiazol.

- 10 El 5-(clorometil)-3-etil-1,2,4-tiadiazol se puede sintetizar a partir de (3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanol por conversión con cloruro de tionilo en DCM. Se puede preparar (3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanol de manera análoga a (3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metanol como se describe en la patente europea EP 1227084 A1 (ejemplo 13, etapa A y B).

D21. 4-(Clorometil)-1-etil-1H-1,2,3-triazol.

- 15 El 4-(Clorometil)-1-etil-1H-1,2,3-triazol se puede sintetizar a partir de (1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol por conversión con cloruro de tionilo en DCM. El (1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol se puede preparar como se describe en la patente internacional WO 98/50385 A1 (ejemplo 98, etapa a).

D22. [3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol.

Etapas 1: (1Z)-N'-hidroxi-2-propoxietanimidamida.

- 20 Una mezcla de propoxiacetonitrilo (3,03 g) e hidroxilamina (2,01 g, 50% en peso en agua) se agita durante 2 h a 100°C. A TA se añade DCM, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

Etapas 2: 3-(Propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo.

- 25 A una disolución de (1Z)-N'-hidroxi-2-propoxietanimidamida (3,1 g) en THF absoluto en atmósfera de Ar se añade CaH_2 (1,09 g) y tamices moleculares (4A°). La mezcla se agita durante 10 min y con posterioridad se añade cloro(oxo)acetato de metilo (3,16 g) y se agita la mezcla de reacción durante 3 h en condiciones de reflujo. Se filtra la mezcla por celite y se evapora a sequedad el líquido filtrado a vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice, eluyente: ciclohexano / EtOAc, 3/2 (v/v)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

- 30 Etapas 3: [3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol.

- A una disolución de 3-(propoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (2,05 g) en MeOH se añade borohidruro de sodio (386 mg) a -10°C y se agita la mezcla durante 15 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría rápidamente con hielo, se agita durante 20 min y se extrae con EtOAc tres veces. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice) para proporcionar el compuesto del título como un sólido.

- 35 D23. [3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol.

Etapas 1: (1Z)-N'-hidroxi-4-metoxibutananimidamida.

- 40 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo D28 4-metoxibutanonitrilo (3,1 g) e hidroxilamina (2,07 g, 50% en peso en agua) proporciona el compuesto del título como un sólido.

Etapas 2: 3-(3-Metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo.

En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo D27 (1Z)-N'-hidroxi-4-metoxibutananimidamida (1,29 g), CaH_2 (452 mg) y cloro(oxo)acetato de metilo (1,32 g) proporciona el compuesto del título como un aceite.

Etapas 3: [3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanol.

- 45 En analogía al procedimiento descrito para el ejemplo D26, 3-(3-metoxipropil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (990 mg) y borohidruro de sodio (386 mg) en MeOH proporcionan el compuesto del título como un aceite.

D24. (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol.

El (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol es un compuesto comercialmente disponible.

D25. 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol.

El 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol es un compuesto comercialmente disponible.

D26. (4-metil-1,3-oxazol-5-il)metanol.

El (4-metil-1,3-oxazol-5-il)metanol es un compuesto comercialmente disponible.

5 D27. 2-(clorometil)-5-etiltiofeno.

El 2-(clorometil)-5-etiltiofeno se puede preparar a partir de 5-etiltiofeno-2-carbaldehído comercialmente disponible por tratamiento con hidruro de litio y aluminio y tratamiento del alcohol resultante con cloruro de tionilo en condiciones estándar.

D28. 2-(clorometil)-3-metiltiofeno.

10 El 2-(clorometil)-3-metiltiofeno se puede preparar a partir de ácido 3-metiltiofeno-2-carboxílico comercialmente disponible por tratamiento con hidruro de litio y aluminio y tratamiento del alcohol resultante con cloruro de tionilo en condiciones estándar.

D29. 2-terc-butil-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol.

El 2-terc-butil-5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol es un compuesto comercialmente disponible.

15 D30. 5-etil-2-[[tripropan-2-il(silil)oxi]metil]-2H-tetrazol.

A una disolución de 5-etil-1H-tetrazol comercialmente disponible (2,11 g) y carbonato de potasio (2,98 g) en DMF anhidro se añade cloruro de Tri(isopropilsiloxi)-metilo (5,0 ml) y se agita la disolución durante 20 min a TA. Se retira el disolvente a presión reducida y se trata el residuo resultante con cloroformo y agua. Después de extracción se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retira el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía por desorción súbita (gel de sílice, eluyente metil terc-butil éter / ciclohexano, 1/6 (v/v)) para proporcionar el producto del título como un aceite.

20

D31. hidroccloruro de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol.

El hidroccloruro de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol es un compuesto comercialmente disponible.

D32. 5-(clorometil)-2-etil-2H-tetrazol.

25 El 5-(clorometil)-2-etil-2H-tetrazol se puede preparar como se describe en Chemische Berichte 1.975, 887-896.

Utilidad comercial.

Usos médicos

Los compuestos de la fórmula 1 y los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula 1 según la invención se refieren de ahora en adelante como los compuestos de la invención. En particular, los compuestos de la invención son farmacéuticamente aceptables.

30

Los compuestos de la invención tienen - como inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4/tipo 5 (PDE4/5) - propiedades farmacéuticas valiosas, que los hacen comercialmente utilizables.

Se cree que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una serie de enfermedades y trastornos. Se cree que son adecuados por una parte como terapéutica bronquial (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias debido a su acción dilatadora pero también debido a su acción incrementadora de la velocidad respiratoria o de la actividad respiratoria) y para la eliminación de disfunción eréctil debido a su acción dilatadora vascular, pero por otra parte especialmente para el tratamiento de trastornos, en particular de una naturaleza inflamatoria, por ej., de las vías respiratorias, de la piel, del intestino, de los ojos, del SNC y de las articulaciones, que están mediadas por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas, por sus siglas en inglés), derivados de ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) o radicales libres de oxígeno y proteasas.

35

En particular, se cree que los inhibidores de PDE4 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una serie de enfermedades y trastornos, tales como por ejemplo:

45 enfermedades de las vías respiratorias agudas y crónicas, tales como, pero no se limitan a, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, asma bronquial, enfisema, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar;

hipertensión pulmonar;

5 enfermedades que se basan en reacciones falsas inmunológicas, alérgicas y/o crónicas, en la región de las vías respiratorias superiores (faringe, nariz) y las regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como, pero no se limitan a, rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y también pólipos nasales; enfermedades inflamatorias oculares tales como, pero no se limitan a, uveítis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica; enfermedades dermatológicas especialmente de tipo proliferativo, inflamatorio y alérgico, tales como, pero no se limitan a soriasis (vulgaris), eccema por contacto tóxica y alérgica, dermatitis atópica (eccema), eccema seborreico, Liquen simple, eritema solar, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y generalizadas, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otros trastornos cutáneos proliferativos, inflamatorios y alérgicos;

15 enfermedades que se basan en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, tales como, por ejemplo, enfermedades del tipo artritis como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis y otras enfermedades reumáticas; enfermedades fibróticas, tales como, pero no se limitan a, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis endomiocárdica, fibrosis mediastínica, fibrosis sistémica nefrogénica, cicatrices hipertróficas o daño hepático tóxico;

hepatitis vírica, aguda inducida por el alcohol o los fármacos y fulminante, esteatosis hepática (esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica);

20 enfermedades del sistema inmunitario, tales como, pero no se limitan a, SIDA, esclerosis múltiple, reacción del injerto contra el hospedador, rechazos de aloinjerto;

caquexia, caquexia por cáncer, caquexia por SIDA;

tipos de choque, tales como, pero no se limitan a, choque septicémico, choque por endotoxinas, septicemia por bacterias gram-negativas, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico agudo del adulto, por sus siglas en inglés);

25 enfermedades en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa;

enfermedades del corazón que se pueden tratar mediante inhibidores de PDE, tales como insuficiencia cardíaca;

30 enfermedades que se pueden tratar debido a la acción relajante de tejidos de los inhibidores de PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil, cólicos de los riñones y de los uréteres en relación a piedras en el riñón o acción oncolítica (para tratar el suministro prematuro); nefritis tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética e infecciones de las vías urinarias;

diabetes insípida, diabetes sacarina (tipo I y en particular tipo II); cáncer (en particular leucemia linfoide y mieloides); osteoporosis;

35 enfermedades asociadas a inhibición metabólica cerebral, tales como, pero no se limitan a, senilidad cerebral, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), deficiencia de memoria asociada a la enfermedad de Parkinson o demencia multiinfarto

y también enfermedades del sistema nervioso central, tales como, pero no se limitan a, depresiones, estados de ansiedad, lesión de la médula espinal, esquizofrenia o demencia aterosclerótica.

40 Se cree que los inhibidores de PDE5 pueden influir en la función fisiológica y fisiopatológica de diversas células, por ej., pero no se limitan a, células de músculo liso, fibroblastos, miofibroblastos y plaquetas, que están implicadas en una gran variedad de mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos. En particular, se cree que los inhibidores de PDE5 pueden efectuar relajación de la vasculatura, aumentando así el flujo sanguíneo, mejoran el equilibrio espacial entre perfusión y ventilación sanguínea dentro del pulmón (efecto "re-ajuste") reduciendo de ese modo la cantidad de las denominadas áreas de baja V/Q [áreas dentro del pulmón con alta perfusión (Q) pero sin ventilación o de ventilación reducida (V)] y áreas de alta V/Q (áreas dentro del pulmón con baja perfusión pero alta ventilación), inducen neurogénesis, inhiben la función de las plaquetas, tales como agregación, adhesión y liberación de mediador y, así, tienen un efecto anti-inflamatorio.

45 En particular, se cree que los inhibidores de PDE5 son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una serie de enfermedades y trastornos, tales como por ejemplo:

50 disfunción sexual masculina y femenina, tal como, pero no se limitan a, disfunción eréctil masculina, eyaculación precoz, enfermedad de Peyronie;

enfermedades de las vías respiratorias agudas y crónicas, tales como, pero no se limitan a, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis, enfisema, remodelación pulmonar vascular, enfermedad pulmonar

- intersticial tal como fibrosis pulmonar idiopática (FPI), asma, fibrosis quística, bronquiectasia, bronquiolitis obliterante,
- enfermedades del tejido conjuntivo, sarcoidosis, cifoescoliosis, neumoconiosis, esclerosis lateral amiotrófica, toracoplastia, alveolitis alérgica extrínseca;
- 5 hipertensión pulmonar;
- enfermedades inflamatorias, tales como, pero no se limitan a, inflamación del sistema vascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, nefritis, glomerulonefritis mesangial, enfermedad del intestino inflamado crónica, inflamación intravascular diseminada, vasculitis alérgica, dermatosis (por ej., pero no se limitan a, soriasis, eccema por contacto tóxica y alérgica, eccema atópica, eccema seborreico, Liquen simple, eritema solar, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y generalizadas, acné endógeno y exógeno, acné rosácea), trastornos del tipo artritis (por ej., pero no limitado a, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis), trastornos del sistema inmunitario [por ej., pero no limitado a, SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida), esclerosis múltiple], reacción del injerto contra el hospedador, rechazos de aloinjerto, choque [por ej., pero no se limitan a, choque septicémico,
- 10
- 15 choque por endotoxinas, choque por septicemia por bacterias gram-negativas, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico agudo del adulto)], inflamaciones gastrointestinales (por ej., pero no se limitan a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); trastornos que se basan en reacciones falsas inmunológicas alérgicas y/o crónicas (por ej., pero no limitado a, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, rinitis crónica, sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica, pólipos nasales); dolor, tal como, pero no se limita a, dolor inflamatorio;
- 20 insuficiencia cardíaca derecha, hipertrofia cardíaca derecha (cor pulmonale), hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia;
- enfermedades isquémicas, tales como, pero no se limitan a, diabetes sacarina (tipo I y tipo II), apoplejía, enfermedad de las arterias coronarias,
- 25 angina (incluyendo, pero no se limitan a, angina vasoespástica), infarto agudo de miocardio, arteriopatía periférica, obstrucción cerebrovascular, apnea del sueño, isquemia macular, oclusión arterial y venosa, insuficiencia cardíaca congestiva;
- enfermedades inflamatorias oculares tales como, pero no se limitan a, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica;
- gastroparesia diabética y enfermedades con síntomas de gastroparesia;
- 30 enfermedades o afecciones en que es deseable suprimir la función plaquetaria, por ejemplo, pero no se limitan a, después de implantes de stent (por ej., pero no se limitan a, implantes de stent coronarios), después de bypass coronarios, en hipertensión pulmonar, enfermedades tromboticas, estenosis post-angioplastia, enfermedad de las arterias coronarias, infartación (por ej., pero no se limita a, infarto agudo de miocardio), angina de pecho inestable, apoplejía y enfermedades por oclusión arterial y venosa (por ej., pero no se limitan a, claudicatio intermittens);
- 35 enfermedades o afecciones con una deficiencia o disfunción de reactividad vascular cerebral y/o acoplamiento neurovascular, tal como, pero no se limita a, demencia aterosclerótica, demencia multiinfarto, senilidad cerebral; enfermedades que se basan en daño o degradación neuronal, tal como pero no se limita a, apoplejía, lesión de la médula espinal, lesión cerebral, morbus parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, morbus alzheimer, amiloidosis, enfermedades por priones y neuropatía;
- 40 enfermedades de las arterias periféricas, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, septicemia, demencia senil (enfermedad de Alzheimer), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, encefalopatía arteriosclerótica, encefalopatía asociada a la diabetes, encefalopatía tóxica, demencia vascular y neuronal, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y preeclampsia;
- 45 hipertensión portal, cirrosis hepática, daño hepático tóxico (por ej., pero no se limita a, daño hepático inducido por el alcohol), hepatitis, trombosis de la vena portal, síndrome de Budd-Chiari, malformación de venas hepáticas,
- compresión de venas hepáticas (por ej., pero sin limitación, debido a tumores), fístula arteriovenosa, enfermedades asociadas a un bazo agrandado, esquistosomiasis (bilharziosis), sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, cirrosis biliar primaria, trastornos mieloproliferativos (por ej., pero no se limita a, leucemia mieloide crónica osteomielofibrosis), enfermedades sistémicas linfáticas, colagenosis (por ej., pero no se limita a, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia), morbus Osler (malformaciones arteriovenosas congénitas, entre otros en el hígado), hiperplasia regenerativa nodular, insuficiencia tricuspídea, pericarditis constrictiva, enfermedad veno-oclusiva (VOD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés); enfermedades fibróticas, tales como, pero no se limitan a, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, fibrosis endomiocárdica, fibrosis mediastínica, fibrosis sistémica nefrógena, cicatrices hipertróficas o daño hepático
- 50

tóxico;

hiperplasia prostática benigna;

flujo sanguíneo uteroplacentar insuficiente en embarazos con restricción del crecimiento fetal;

5 destrezas cerebrales insuficientes, tales como pero no se limitan a, consecución verbal, atención, concentración, pensamiento deductivo, procesamiento auditivo central, conocimiento, aprendizaje, vigilancia, aprensión y aptitud para reaccionar; Vejiga Hiperactiva; LUTS = síntomas de las vías urinarias inferiores (por sus siglas en inglés); síndrome/fenómeno de Raynaud.

Con respecto a esto, el término "hipertensión pulmonar" en particular abarca:

10 - hipertensión arterial pulmonar incluyendo hipertensión pulmonar primaria (por ej., esporádica o familiar) e hipertensión arterial pulmonar relacionada con, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad vascular del colágeno, derivaciones sistémico-pulmonares congénitas, hipertensión portal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, fármacos o toxinas (por ej., pero no limitado a, anorexígenos), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido;

15 - hipertensión venosa pulmonar debido a, por ejemplo, pero sin limitación, cardiopatía atrial o ventricular del lado izquierdo, cardiopatía valvular del lado izquierdo, compresión extrínseca de venas pulmonares centrales (por ej., mediastinitis fibrosante, adenopatía en relación a tumores), enfermedad veno-oclusiva pulmonar;

20 - hipertensión pulmonar asociada a trastornos del sistema respiratorio o hipoxemia incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada por el sueño, trastornos por hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo-capilar;

- hipertensión pulmonar causada por enfermedades tromboticas o embólicas crónicas incluyendo obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales y obstrucción de arterias pulmonares distales, tales como embolia pulmonar (debido a trombo, tumor, óvulos, parásitos o material extraño), trombosis in situ y anemia drepanocítica, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH, por sus siglas en inglés);

25 - hipertensión pulmonar causada por trastornos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar incluyendo trastornos inflamatorios (por ej., pero no se limitan a, esquistosomosis, sarcoidosis) y hemangiomatosis capilar pulmonar.

30 Se debe tener en cuenta que los compuestos de la invención, que son inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4) y fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), tienen el potencial de ser más eficaces en el tratamiento de distintas identidades de enfermedad que los compuestos que inhiben sólo una de esas dos enzimas, puesto que la inhibición de PDE4 y PDE5 se podía aplicar a diversas y diferentes fisiopatologías que tienen lugar en una enfermedad como, por ej., fibrosis pulmonar.

35 Con respecto a la fibrosis pulmonar se ha descrito que los inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 4 inhiben la transición inducida por TGF- α de fibroblastos pulmonares a miofibroblastos (Dunkern et al., Eur. J. Pharmacol., 572 (1): 12-22, 2.007), que es una señal de contraste de la progresión de la fibrosis. Se ha descrito además que inhiben la producción de metaloproteínasa de matriz a partir de fibroblastos pulmonares (Martin-Chouly CA et al., Life Sci. 75 (7): 823-40, 2.004) y evitan la quimiotaxis de estas células (Kohyama T et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26 (6): 694-701, 2.002), que son aspectos fisiopatológicos importantes de fibrosis pulmonar. Además el inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 4 selectivo roflumilast también ha mostrado in-vivo en el modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones inhibe el desarrollo de la fibrosis (Cortijo J et al., Br. J. Pharmacol., 156 (3): 534-44, 2.009).

45 Por otra parte se ha demostrado con respecto a la fibrosis pulmonar que la inhibición de la PDE5 mediante el inhibidor de la PDE5 selectivo sildenafil atenúa la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina e hipertensión pulmonar por inhibición de generación de ROS y activación de la RhoA/Rho cinasa (Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. Enero de 2.008; 294 (1): L24-33. Epub 26 de octubre de 2.007) y se ha demostrado en pruebas abiertas humanas clínicas que sildenafil mejora hemodinámica del pulmón (resistencia vascular y ajuste ventilación/perfusión) y aumenta la tolerancia al ejercicio en pacientes con fibrosis pulmonar (Ghofrani et al., Lancet 360, 895-900, 2.002; Collard et al., Chest 131, 897-899, 2.007).

50 De acuerdo con esto, la invención se refiere además a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente enfermedades aliviadas por inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4 y tipo 5, en particular las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

Preferiblemente, la invención se refiere a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento o la profilaxis de las siguientes enfermedades:

enfermedades de las vías respiratorias agudas y crónicas, tales como enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, rinitis alérgica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y EPOC asociada a hipertensión pulmonar;

hipertensión pulmonar, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica;

5 enfermedades dermatológicas, tales como soriasis y dermatitis atópica (eccema);

enfermedades oculares, tales como uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica;

artritis reumatoide e

inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica que inhibe la fosfodiesterasa de tipo 4 y tipo 5, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4 y tipo 5, preferiblemente, una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

15 En particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica, tal como, pero no se limita a, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o EPOC asociada a hipertensión pulmonar.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de hipertensión pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de rinitis alérgica o asma alérgica.

25 Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades dermatológicas, tales como, pero no se limitan a, soriasis o dermatitis atópica (eccema).

30 Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades oculares, tales como, pero no se limitan a, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética o conjuntivitis crónica o alérgica.

La invención se refiere también al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de artritis reumatoide.

35 Adicionalmente, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como, pero no se limitan a, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En una realización preferida en particular de la invención, en los usos ya mencionados el compuesto de la invención es un compuesto de los ejemplos según la invención.

Composiciones farmacéuticas

40 La invención además se refiere a una composición farmacéutica, que comprende al menos uno de los compuestos de la invención junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o dos de los compuestos de la invención. Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno de los compuestos de la invención.

En una realización preferida en particular de la invención, la composición farmacéutica comprende un compuesto de los ejemplos según la presente invención junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

45 La invención además se refiere a una composición farmacéutica según la invención que inhibe la fosfodiesterasa de tipo 4 y tipo 5, especialmente para (uso en) el tratamiento o la profilaxis de enfermedades aliviadas por inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4 y tipo 5, en particular para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades ejemplificadas anteriormente.

La invención incluye composiciones farmacéuticas según la invención, como se definió anteriormente, en particular

para (uso en) el tratamiento o la profilaxis de una o más de las siguientes enfermedades: enfermedad pulmonar intersticial tal como fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, bronquitis alérgica, rinitis alérgica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y EPOC asociada a hipertensión pulmonar;

hipertensión pulmonar, en particular hipertensión pulmonar tromboembólica;

5 enfermedades dermatológicas, tales como soriasis y dermatitis atópica (eccema);

enfermedades oculares, tales como uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica, artritis reumatoide e

inflamaciones en la región gastrointestinal, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

10 Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, no se cree en el momento presente que la administración oral sea una vía preferida de administración. Esto se debe, sin desear estar limitados por este dato, que los ensayos preliminares parecen indicar baja exposición sistémica después de administración oral de los compuestos de la invención en ratas a un nivel de dosis de aproximadamente 10 μ moles/kg del compuesto de la invención por kg de peso corporal cuando se formula en suspensión acuosa con polietilenglicol 400 (1,3%) e hipromelosa (4%).

15 Los compuestos de la invención respectivamente las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, se pueden administrar, por lo tanto, preferiblemente, por ejemplo, por administración externa tópica (es decir, por la piel/ transdérmica o vía el ojo), parenteral (por ej., intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, intraarticular o intramuscular), inhalada o nasal. Los compuestos también se pueden administrar por la vía rectal, por ejemplo en forma de un supositorio o una espuma.

20 De acuerdo con esto, la composición farmacéutica puede ser adecuada para (por ej., adaptada para) administración externa tópica (es decir, por la piel/ transdérmica o vía el ojo), parenteral (por ej., intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, intraarticular o intramuscular), inhalada o nasal. La composición farmacéutica es preferiblemente adecuada para administración inhalada. La administración inhalada implica administración tópica al pulmón por ej., por aerosol o composición de polvo seco.

25 Composiciones farmacéuticas inhalables e intranasales.

Las formulaciones para inhalación incluyen composiciones de polvo, que contendrán preferiblemente lactosa y composiciones para pulverización que se pueden formular, por ejemplo, como disoluciones acuosas o suspensiones o como aerosoles suministrados de envases presurizados, con el uso de un propelente adecuado, por ej., 1, 1, 1, 2-tetrafluoreetano, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoro-propano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

30 Una clase de propelentes, que se cree que tienen efectos reductores del ozono mínimos en comparación con clorofluorocarbonos convencionales comprenden hidrofluorocarbonos y una serie de formulaciones en aerosol medicinales usando dichos sistemas propelentes se describe en, por ejemplo, la patente europea EP 0372777, las patentes internacionales WO 91/04011, WO 91/11173, WO 91/11495, WO 91/14422, WO 93/11743 y la patente europea EP-0553298. Estas solicitudes se refieren todas a la preparación de aerosoles presurizados para la
35 administración de medicamentos y pretenden resolver los problemas asociados al uso de esta nueva clase de propelentes, en particular los problemas de estabilidad asociados a las formulaciones farmacéuticas preparadas. Las solicitudes proponen, por ejemplo, la adición de uno o más de los excipientes tales como codisolventes polares o agente humectantes (por ej., alcoholes tales como etanol), alcanos, dimetil éter, tensioactivos (incluyendo tensioactivos fluorados y no fluorados, ácido carboxílicos tales como ácido oleico, polietoxilatos, etc.) o agentes
40 volumétricos tales como un azúcar (véase, por ejemplo, la patente internacional WO 02/30394) y vehículos tales como ácido cromoglicólico y/o nedocromil que están contenidos en concentraciones, que no son activos de manera terapéutica y de manera profiláctica (véase la patente internacional WO 00/07567). La forma farmacéutica en aerosol también puede tomar la forma de atomizador.

45 Para aerosoles en suspensión, se debería micronizar el compuesto de la invención a fin de permitir la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones con la administración de la formulación de aerosol, así el compuesto de la invención tendrá un tamaño medio de partícula de menor que 100 μ m, deseablemente menor que 20 μ m y preferiblemente en el intervalo de 1 a 10 μ m (valor D50, por ej., cuando se mide usando difracción láser).

50 Composiciones inhalables de polvo seco: Para composiciones farmacéuticas adecuadas (por ej., adaptadas para) administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una composición inhalable de polvo seco. El polvo seco comprende compuesto finamente dividido de la invención opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable finamente dividido, que está presente preferiblemente y puede ser uno o más materiales conocidos como portadores en composiciones para inhalación de polvo seco, por ejemplo sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, glucosa, fructosa,
55 ribosa, manosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, almidones, dextrano o manitol. Un portador especialmente preferido es lactosa, en particular en forma del monohidrato.

El polvo seco puede estar en cápsulas de gelatina o plástico o en ampollas, para uso en un dispositivo para inhalación de polvo seco, preferiblemente en dosis unitarias del compuesto de la invención junto con el portador en cantidades para llevar el peso total de polvo en cada cápsula a desde 5 mg a 50 mg. Alternativamente, el polvo seco pueden estar contenido en un depósito de un dispositivo para inhalación de polvo seco multidosis. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para uso en un inhalador o aislador que contienen una mezcla en polvo de los compuestos de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, preferiblemente lactosa. En este aspecto, el compuesto de la invención se microniza convenientemente a fin de que se permita la inhalación de sustancialmente todo el compuesto de la invención en los pulmones en la administración de la formulación de polvo seco, así el compuesto de la invención tendrá un tamaño de partícula de menor que 100 μm , deseablemente menor que 20 μm y preferiblemente en el intervalo 1 a 10 μm (valor D50, por ej., cuando se mide usando difracción láser). El portador sólido, en el caso de que esté presente, tiene en general un diámetro máximo de partícula de 300 μm , preferiblemente 200 μm y convenientemente tiene un diámetro medio de partícula de 40 a 100 μm , preferiblemente 50 a 75 μm . El tamaño de partícula del compuesto de la invención y el de un portador sólido en el caso de que esté presente en composiciones de polvo seco, se pueden reducir al nivel deseado por métodos convencionales, por ejemplo por molienda en un molino de chorro de aire, molino de bolas o molino vibrador, microprecipitación, secado por pulverización, liofilización o recristalización de medios supercríticos.

En el caso de que la forma inhalable de la composición de la invención esté en la forma de partículas finamente divididas, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo un dispositivo para inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco de una cápsula o ampolla que contiene una dosis unitaria del polvo seco o un dispositivo para inhalación de polvo seco multidosis. Dichos dispositivos de inhalación de polvo seco se conocen en la técnica. Ejemplos que se pueden mencionar son Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Novolizeré, Easyhaleré, Jethaleré, Clickhaleré o los dispositivos de inhalación de polvo seco descritos en las patentes europeas EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865 o EP 725725 (Ultrahaler®).

Las formulaciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes de ajuste de la isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar por filtración o calentamiento en un autoclave. Las tecnologías adecuadas para este tipo de administración se conocen en la técnica. Como un ejemplo, la tecnología Mystic® se tiene que mencionar (véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. 6397838, 6454193 y 6302331).

Las formulaciones preferidas de dosis unitaria son las que contienen una dosis eficaz farmacéutica, como se refiere a continuación, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Así, en el caso de formulaciones diseñadas para suministro por aerosoles presurizados de dosis medida, una operación del aerosol puede suministrar la mitad de la cantidad eficaz terapéutica de manera que son necesarias dos operaciones para suministrar la dosis terapéuticamente eficaz.

En la composición inhalable de polvo seco, el compuesto de la invención puede estar presente, por ejemplo, en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 70% (por ej., aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, por ej., aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, por ej., aproximadamente 20 a aproximadamente 30%) en peso de la composición.

En el caso de administración intranasal, por ejemplo, pulverizaciones y disoluciones que se tienen que aplicar en forma de gotas son formulaciones preferidas. Se pueden formular pulverizaciones intranasales o gotas nasales con vehículos acuosos o no acuosos con o sin la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad, conservantes o anti-oxidantes.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica externa.

Administración "tópica externa" significa administración tópica a una parte externa del cuerpo (es decir, excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios o el ojo). La administración tópica externa (por ej., por la piel / transdérmica) puede ser, por ejemplo, a esas partes de la piel afectada por o susceptible de una enfermedad dermatológica, tal como por ejemplo, dermatitis atópica o soriasis.

En caso de administración tópica externa (es decir, por la piel / transdérmica), formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo pomadas, cremas (normalmente una composición farmacéutica de aceite en agua o agua en aceite, normalmente una emulsión), lociones, pastas, geles, polvos, disoluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, pulverizaciones y parches (por ej., pero no se limitan a, sistemas terapéuticos transdérmicos).

En una composición farmacéutica tópica externa, por ej., una pomada o una composición de aceite en agua o agua en aceite, el compuesto de la invención está presente convenientemente en 0,05 a 10%, preferiblemente 0,1 a 5%, más preferiblemente 0,1 a 3%, incluso más preferiblemente 0,5 a aproximadamente 2,5%, en peso de la composición (p/p).

La administración tópica externa (por ej., vía el ojo) puede ser, por ejemplo, al ojo afectado por o susceptible a una enfermedad ocular, tal como por ejemplo, uveitis, escleritis, queratitis, vasculitis retiniana, degeneración macular

relacionada con la edad, nefropatía diabética y conjuntivitis crónica y alérgica.

Ejemplos, que se pueden mencionar en relación a formulaciones farmacéuticas para el ojo son baños de ojos o lociones para ojos, insertos oculares, pomadas oculares, pulverizaciones oculares, gotas oculares, preparaciones para aplicación intraocular [por ej., aplicación intravítrea, inyección intraocular] y pomadas para los párpados.

5 Composiciones farmacéuticas para administración oral o parenteral.

Para modos de administración parenterales tales como, por ejemplo, administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, se usan preferiblemente disoluciones (por ej., pero no se limitan a, disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Se administran preferiblemente por inyección o técnicas de infusión intravenosa.

10 Una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral (por ej., intravenosa, subcutánea o intramuscular) puede comprender una disolución o suspensión del compuesto de la invención en un portador parenteralmente aceptable estéril (por ej., agua estéril) o aceite parenteralmente aceptable. Alternativamente, la disolución se puede liofilizar. Una composición farmacéutica liofilizada adecuada para administración parenteral se puede reconstituir opcionalmente, en su uso, con un disolvente adecuado, por ej., agua estéril o una disolución acuosa parenteralmente aceptable estéril, justo previamente a la administración.

15 No se prefiere la administración oral, como se describió anteriormente. Sin embargo, una composición farmacéutica para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo, puede ser un jarabe, suspensión o emulsión; también puede ser, por ejemplo, un comprimido, comprimido recubierto (gragea), píldora, sello, cápsula (comprimido ovalado) o en forma de gránulos.

20 Una formulación líquida puede consistir opcionalmente en una suspensión o disolución del compuesto de la invención en un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener además, un agente de suspensión, un conservante, un aromatizante y/o un agente colorante.

25 Una composición farmacéutica para administración oral que es un comprimido, aunque no preferido, puede comprender uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, portadores y/o excipientes) adecuados para preparar formulaciones de comprimido. El portador puede ser o incluir, por ejemplo, lactosa, celulosa o manitol. El comprimido también puede contener en su lugar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un agente aglutinante, un lubricante y/o un disgregante de comprimidos.

30 Las composiciones farmacéuticas según la invención para administración oral o parenteral contienen preferiblemente el compuesto o los compuestos de la invención en una cantidad total de desde 0,1 a 99,9%, más preferiblemente 5 a 95%, en particular 20 a 80% en peso de la composición (p/p).

35 En general, como auxiliares farmacéuticamente aceptables, se puede usar cualquier auxiliar que se conozca que es adecuado para preparar una composición farmacéutica particular. Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de pomada, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, activantes de la permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y tintes. En particular, se usan auxiliares de un tipo apropiado a la formulación deseada y el modo de administración deseado.

40 Las composiciones /formulaciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera conocida para un experto en la materia, por ej., por procedimientos de disolución, mezcla, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

Dosis

En general, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de manera que la dosis del compuesto de la invención esté en el intervalo habitual para inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4.

45 Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención se administran preferiblemente en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 250 mg al día, preferiblemente 0,05 mg a 100 mg al día, más preferiblemente 0,05 mg a 10 mg al día o una dosis nasal o inhalada de 0,001 mg a 30 mg al día, preferiblemente 0,01 mg a 10 mg al día, más preferiblemente 0,1 mg a 4 mg al día, del compuesto de la invención, calculado como el compuesto libre (= la forma no solvatada, no hidratada, no de sal del compuesto).

50 Con respecto a esto, se tiene que observar que la dosis depende, por ejemplo del compuesto específico usado, las especies tratadas, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo tratado, el modo y tiempo de administración, régimen de excreción, importancia de la enfermedad que se tiene que tratar y asociación de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en una sola dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo, 2 a 4 dosis al día. Una sola dosis unitaria de la composición farmacéutica puede contener, en caso de administración inhalatoria por ej., de 0,001 mg a 10 mg, preferiblemente 0,01 mg a 7,5 mg, más preferiblemente 0,1 mg a 4 mg del compuesto de la invención. Se prefiere la administración de la composición farmacéutica en una sola dosis al día.

Investigaciones biológicas

Método para medir la inhibición de la actividad de la PDE4.

La PDE4B1 (GB nº L20966) fue un obsequio del Prof. M. Conti (Universidad de Stanford, USA). Se multiplicó del plásmido original (pCMV5) vía PCR con cebadores Rb18 (5'- CAGACATCCTAAGAGGGGAT -3') y Rb10 (5'- AGAG-

GGGGATTATGTATCCAC -3') y se clonó en el vector pCR-Bac (Invitrogen, Groningen, NL).

Se preparó el baculovirus recombinante mediante recombinación homóloga en células de insecto SF9. Se cotransfectaron los plásmidos de expresión con ADN Baculo-Gold (Pharmingen, Hamburg) usando un protocolo clásico (Pharmingen, Hamburg). Se seleccionaron sobrenadantes de virus recombinantes sin virus Wt usando métodos de ensayo en placas. Después de eso, se prepararon sobrenadantes de virus de alto título por multiplicación 3 veces. Se expresó PDE4B1 en células SF21 infectando 2×10^6 células/ml con un MOI (multiplicidad de infección) entre 1 y 10 en el medio sin suero Insect Express Sf9-S2 (PAA, Pasching, Austria). Se cultivaron las células a 28°C durante 48 - 72 horas, después de lo cual se granularon durante 5-10 min a 1.000 x g y 4°C.

Se volvieron a suspender las células de insecto SF21, a una concentración de aprox. 10^7 células/ml, en tampón de homogeneización enfriado en hielo (4°C) (Tris 20 mM, pH 8,2, con las siguientes adiciones: NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA 1 mM, MgCl₂ 1 mM, e-mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, Pefablock 0,4 mM, leupeptina 10 pM, pepstatina A 10 pM, inhibidor de tripsina 5 pM) y rompió por ultrasonidos. El homogenado se centrifugó después durante 10 min a 1000 xg y se almacenó el sobrenadante a -80°C hasta uso posterior (véase a continuación). Se determinó el contenido en proteína por el método de Bradford (BioRad, Munich) usando BSA como el patrón.

Se midieron las actividades de PDEB1 en una plataforma de 96 pozos usando perlas de silicato de itrio de SPA (ensayo de proximidad de centelleo) (RPNQ1050 de GE Healthcare). En una primera etapa, la actividad de PDE opera hidrólisis de cualquier [³H] cAMP (sustrato) en [³H] 5'AMP. En una segunda etapa, sustrato y producto se distinguen después de adición de perlas de silicato de itrio de SPA. Por supuesto, en presencia de sulfato de cinc el [³H] 5'AMP lineal se une a las perlas al tiempo que el [³H] cAMP cíclico no. La estrecha proximidad de [³H] 5'AMP ligado permite entonces la radiación del tritio al centelleador en las perlas dando como resultado una señal medible mientras el [³H] cAMP no ligado, por lo tanto distante, no genera esta señal. El volumen de ensayo es 100 pl y contiene tampón Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg /ml de BSA, Mg²⁺ 5 mM, cAMP 0,5 pM (incluyendo aproximadamente 50.000 cpm de [3H]cAMP), 1 pl de la respectiva dilución de la sustancia en DMSO y suficiente PDE recombinante (1.000 "g de sobrenadante, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% del cAMP se convierte en dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en los ensayos (1% v/v) no afecta sustancialmente a la actividad del PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, la reacción se inicia por adición del sustrato (cAMP) y se incuban los ensayos durante unos 15 min más; después de eso, se detienen por adición de perlas de SPA (50 pl). Según las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se habían vuelto a suspender previamente en agua, pero se diluyeron después 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contiene IBMX 3 mM para asegurar una detención completa de la actividad de PDE. Después de que se han sedimentado las perlas (> 30 min), se analizan los MTP en dispositivos de detección de luminiscencia comercialmente disponibles. Los correspondientes valores IC₅₀ de los compuestos para la inhibición de actividad de PDE4B1 se determinan de las curvas concentración-efecto mediante regresión no lineal.

Para los siguientes compuestos se han determinado valores inhibidores de PDE4B1 [medidos como -logIC₅₀ (mol/l)] por debajo de 8, entre 8 y 9 y por encima de 9. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

valores inhibidores de PDE4B1 medidos como -logIC ₅₀ (mol/l)		
por debajo de 8	entre 8 y 9	por encima de 9
Ejemplos 14, 19, 24, 25, 26, 31, 33, 34, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 59	Ejemplos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 30, 32, 35, 39, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 55, 56, 57, 58	Ejemplos 4, 8, 28, 29, 50, 51, 52, 53, 54

Método para medir la inhibición de actividad de PDE5.

Como fuente para PDE5 humana, se usan plaquetas. Para ese fin, se centrifugan 150 ml de sangre fresca de donantes humanos anticoagulada con citrato [concentración final 0,3% (p/v)] a 200 g durante 10 min para obtener el

denominado plasma rico en plaquetas (PRP) como sobrenadante. Se añade 1/10 del volumen de disolución ACD (Na₃-citrato 85 mM, D-glucosa 111 mM, ácido cítrico 71 mM, pH 4,4) a 9/10 del volumen de PRP. Después de centrifugación (1.400 g, 10 min) se resuspende el botón de células en 3 ml de tampón de homogeneización (NaCl 140 mM, KCl 3,8 mM, EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Tris-HCl 20 mM, betamercaptoetanol 1 mM, pH 8,2) más mezcla de inhibidor de proteasa dando lugar a las concentraciones finales de 0,5 mM Pefablock (Roche), Leupeptina 10 µM, inhibidor de Tripsina 5 µM, Benzamidina 2 mM y Pepstatina A 10 µM. Se somete a ultrasonidos la suspensión y después se centrifuga durante 15 min a 10.000 g. El sobrenadante resultante (lisado de plaquetas) se usa para pruebas enzimáticas.

Se midieron las actividades de la PDE5 en una plataforma de 96 pozos usando perlas de silicato de itrio de SPA (ensayo de proximidad de centelleo) (RPNQ1050 de GE Healthcare). En una primera etapa, la actividad de la PDE opera hidrólisis de cualquier [³H] cGMP (sustrato) en [³H] 5'GMP. En una segunda etapa, sustrato y producto se distinguen después de adición de perlas de silicato de itrio de SPA. Por supuesto, en presencia de sulfato de cinc el [³H] 5'GMP lineal se une a las perlas al tiempo que el [³H] cGMP cíclico no. La estrecha proximidad de [³H] 5'GMP ligado permite entonces la radiación del tritio al centelleador en las perlas dando como resultado una señal medible mientras el [³H] cGMP no ligado, por lo tanto distante, no genera esta señal. El volumen de ensayo es 100 µl y contiene tampón Tris 20 mM (pH 7,4), 0,1 mg/ml de BSA (albúmina de suero bovino)/ml, Mg²⁺ 5 mM, motapizona 1 µM (inhibidor de la PDE3), inhibidor de la PDE2 10 nM 2-(3,4-dimetoxibencil)-7-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-(2-feniletíl)propil]-5-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona, cGMP 0,5 pM (guanosina monofosfato cíclico) (incluyendo aproximadamente 50.000 cpm de [3H]cGMP como trazador), 1 µl de la respectiva dilución de compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) y suficiente lisado de plaquetas con PDE5 (10.000 µg de sobrenadante, véase anteriormente) para asegurar que 10-20% en peso del cGMP se convierte en dichas condiciones experimentales. La concentración final de DMSO en el ensayo (1% v/v) no afecta sustancialmente a la actividad de la PDE investigada. Después de una preincubación de 5 min a 37°C, se inicia la reacción por adición del sustrato (cGMP) y se incuba el ensayo durante unos 15 min más; después de eso, se detiene por adición de perlas de SPA (50 µl). Según las instrucciones del fabricante, las perlas de SPA se habían vuelto a suspender previamente en agua, pero se diluyeron después 1:3 (v/v) en agua; la disolución diluida también contiene 8-metoximetil-3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 3 mM para asegurar una detención completa de la actividad de la PDE. Después de que se han sedimentado las perlas (> 30 min), se analizan los MTP en dispositivos de detección de luminiscencia comercialmente disponibles. Los correspondientes valores IC₅₀ de los compuestos para la inhibición de actividad de la PDE se determinan a partir de las curvas concentración-efecto mediante regresión no lineal.

Para los siguientes compuestos se han determinado valores inhibidores de PDE5A [medidos como -logIC₅₀ (mol/l)] por debajo de 7, entre 7 y 8 y por encima de 8. Los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos.

valores inhibidores de PDE5A medidos como -logIC ₅₀ (mol/l)		
por debajo de 7	entre 7 y 8	por encima de 8
Ejemplos 10, 13, 16, 17, 18, 23, 51, 52, 53, 54, 56, 58	Ejemplos 4, 5, 6, 8, 9, 12, 21, 22, 33, 34, 42, 43, 50, 55, 57,	Ejemplos 1, 2, 3, 7, 11, 14, 15, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 59

35 Ensayo In Vivo: modelo de inflamación pulmonar inducida por LPS en ratas (Método A)

Introducción

La exposición de ratas a lipopolisacárido (LPS) aerosolizado ocasiona una inflamación neutrófila principalmente pulmonar, que se puede valorar por lavado broncoalveolar (BAL, por sus siglas en inglés). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y se usan comúnmente para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmunitaria inmediata. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 se administran por insuflación de polvo seco intratraqueal 2 h previas a la estimulación de LPS sólo nasal en ratas. La actividad antiinflamatoria de los inhibidores de la fosfodiesterasa se valoran basándose en re cuentas de leucocitos y neutrófilos totales pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 16 h después de exposición de LPS.

Materiales y Métodos

45 Animales

Se usan ratas Sprague Dawley macho que pesan 240 - 300 g. se suministran las ratas 1 semana antes de los experimentos y tienen acceso libre a agua y alimento.

Insuflación de polvo seco intratraqueal

Mezcla de compuesto

El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se mezcla con lactosa para inhalación ad 10 mg/kg (Respitose® SV003, DMV International, Países Bajos). Se transfieren Respitose® y compuesto de ensayo a tubos de 12 ml y se mezclan durante 10 min. Se preparan series de dilución a partir de esta mezcla stock.

Técnica de insuflación de compuesto

- 5 Se usa un dispositivo que consiste en un catéter Abbocath®-T (18G x 51 mm), una llave de paso de una vía y una jeringa de 5 ml para insuflación de compuesto de ensayo. Las mezclas de compuesto de ensayo pesadas se cargan directamente en las llaves de paso. La intubación de las ratas se guía mediante la vista y se realiza bajo una anestesia de halotano de corta duración.

Dosificación del compuesto.

- 10 La dosis administrada del material mezclado es 10 mg/kg. La pérdida de material esperada en el dispositivo es 25%, por lo tanto la dosis pesada usada es 12,5 mg/kg. Un día antes del experimento, se documentan los pesos corporales de las ratas y se usa el peso medio corporal para calcular la dosis de mezcla administrada por rata. Los animales de control estimulados y no estimulados con LPS recibieron Respitose® sin fármaco como placebo. Se administran mezclas de compuesto de ensayo y Respitose 2 h previas a estimulación con LPS.

- 15 Estimulación con LPS

Los animales conscientes y retenidos se conectan a un sistema de exposición sólo nasal (equipo CR SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera usando un dispositivo nebulizador de medicación accionado por aire comprimido (OCTURNO Medizintechnik GmbH, Alemania). La disolución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lote 114K4103, Sigma-Aldrich; 0,15 mg/ml, diluido en 0,1% de hidroxilamina/PBS) se suministra de manera continua mediante una bomba de jeringa (20 ml/h) al dispositivo nebulizador. El aerosol se dispersa y se transporta a la torre de exposición por mezcla de aire comprimido. Todas las ratas excepto los controles negativos se exponen a LPS.

Lavado broncoalveolar

- 25 Dieciséis horas después de estimulación con LPS, se sacrificaron los animales con Trapanal (tiopental, 350 mg/rata, 2 ml/rata, i. p.), se determinan los pesos corporales finales y se realizan los BAL. Durante el BAL se expone la tráquea y se canula, seguido por lavado suave de los pulmones tres veces in situ con 4 ml de tampón de PBS.

Recuentos celulares total y diferencial

La determinación de recuentos de leucocitos y neutrófilos totales en BALF se realiza con un sistema de diferenciación de leucocitos automatizado (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

- 30 Análisis de datos

La supresión de afluencia de células y neutrófilos totales inducida por LPS a los pulmones se calcula en % usando las medias de los recuentos celulares de cada grupo de tratamiento en relación a los grupos de control:

$$\text{efecto en afluencia celular [\%]} @ \frac{(\text{media}_{\text{grupo de tratamiento}} - \text{media}_{\text{control negativo}})}{(\text{media}_{\text{control positivo}} - \text{media}_{\text{control negativo}})} \cdot 100 \text{ O } 100$$

- 35 El análisis estadístico se realiza sobre los datos de recuento celular primario usando ANOVA de un factor y postensayo de comparación múltiple de Dunnett frente a control positivo. El ensayo de Grubbs se usa para detectar valores atípicos.

Resultados ejemplares para los compuestos ensayados usando el Método A (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

- 40 Los compuestos 14, 26 y uno de 24 o 25 mostraron a una dosis de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 25 a 50% del recuento celular total, respectivamente una reducción en el intervalo de 25 a 43% de neutrófilos en comparación con el grupo de placebo.

Ensayo In Vivo: modelo de inflamación pulmonar inducido por LPS en ratas (Método B)

Introducción

- 45 La exposición de ratas a lipopolisacárido (LPS) aerosolizado ocasiona una inflamación neutrófila principalmente pulmonar, que se puede valorar por lavado broncoalveolar (BAL). Los modelos de inflamación pulmonar inducida por LPS son robustos y se usan comúnmente para la evaluación de compuestos de ensayo que modulan la respuesta inmunitaria inmediata. Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4 se administran por instilación intratraqueal 1

h previa a la estimulación con LPS sólo nasal en ratas. La actividad antiinflamatoria de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa se valoran basándose en recuentos de leucocitos y neutrófilos totales pulmonares en el fluido de lavado broncoalveolar 4 h después de exposición de LPS.

Materiales y Métodos

5 Animales

Se usan ratas Sprague Dawley macho que pesan 250 - 300 g. Se suministran las ratas 1 semana antes de los experimentos y tienen acceso libre a agua y alimento.

Instilación de compuesto intratraqueal

Preparación de compuesto

10 El compuesto de ensayo en estado cristalino y micronizado se suspende en NaCl al 0,9% (Disolución salina) (Braun, Melsungen, Alemania) enriquecida con Tween 20 al 0,02% (Sigma-Aldrich, Schnellendorf, Alemania) para instilación intratraqueal. Las suspensiones de compuesto de ensayo se tratan en un baño de ultrasonidos para someter a cizalla los aglomerados y obtener suspensiones homogéneas. Las dosis deseadas se preparan por series de dilución de la suspensión stock, que se prepara para la administración de la dosis más alta en cada experimento.

15 Técnica de instilación de compuesto

La suspensión de compuesto se administra por vía intratraqueal. La intubación se guía mediante la vista y se realiza bajo una anestesia de isoflurano de corta duración. Después se instila la suspensión en los pulmones. Se administra la suspensión de compuesto por instilación líquida. Por lo tanto, se intuba la tráquea con un dispositivo que consiste en un catéter que contenía una cánula roma (tamaño 14 G, Dispomed, Gelnhausen, Alemania). La longitud del catéter se ajusta para evitar la ruptura de la bifurcación de la tráquea. Se conecta una jeringa de 1 ml, cargada con la suspensión de compuesto y aire, con el dispositivo de intubación vía el adaptador Luer Lock y se administra directamente el contenido completo de la jeringa a los pulmones.

Dosificación del compuesto.

25 El volumen administrado de la suspensión de compuesto es 0,5 - 1 mg/kg. Los animales de control estimulados y no estimulados con LPS recibieron disolución de NaCl/Tween 20 sin fármaco como placebo. Se administran compuestos de ensayo y placebo 1 h previa a estimulación con LPS.

Estimulación con LPS

30 Los animales conscientes y retenidos se conectan a un sistema de exposición sólo nasal (equipo CR SA, Tannay, Suiza) y se exponen al aerosol de LPS durante 30 min. El aerosol que contiene LPS se genera usando un dispositivo nebulizador de medicación accionado por aire comprimido (Pari LC Sprint Star, Pari GmbH, Starnberg, Alemania). La disolución de LPS (E. coli, Serotipo 055B5, Art.# L2880, Lote L048K4126, Sigma-Aldrich; 3 mg/ml, diluido en PBS) se prepara con 30 min de antelación. El aerosol se dispersa y se transporta a la torre de exposición por un caudal de aire de envoltura de 600 l/h. Todas las ratas excepto los controles negativos se exponen a LPS.

Lavado broncoalveolar

35 Cuatro horas después de estimulación con LPS, se anestesiaron los animales mediante isoflurano y se sacrificaron por dislocación cervical. Se realizan los BAL. Durante el BAL se expone la tráquea y se canula, seguido por lavado suave de los pulmones dos veces in situ con 5 ml de tampón de PBS enriquecido con Albúmina de Suero Bovino al 0,5% (Serva, Darmstadt, Alemania).

Recuentos celulares total y diferencial

40 La determinación de recuentos de leucocitos y neutrófilos totales en BALF se realiza con un sistema de diferenciación de leucocitos automatizado (XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Alemania).

Análisis de datos

La corrección de los valores de referencia se realiza para cada muestra según la fórmula:

45 Valor de recuento celular corregidos los valores de referencia = recuento celular – Mediana (grupo de control negativo)

Todos los cálculos adicionales se realizan con los valores corregidos de los valores de referencia.

El efecto de compuesto sobre la afluencia total de células y neutrófilos inducida por LPS en los pulmones se calcula en % usando las medianas de los recuentos celulares de cada grupo de tratamiento en relación a los grupos de

control según el formula:

$$\% \text{ efecto} = (Y-K)/K * 100$$

Definiéndose:

Y= Mediana del valor de recuento celular corregidos los valores de referencia de grupo tratado con compuesto.

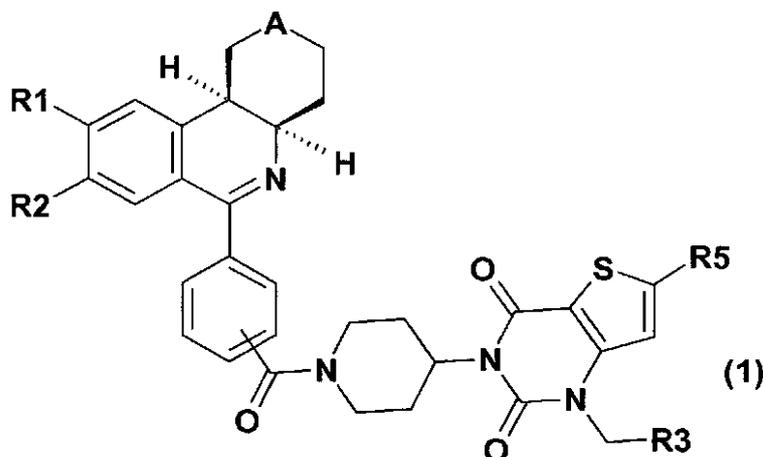
- 5 K= Mediana del valor de recuento celular corregidos los valores de referencia de grupo tratado con placebo.

El análisis estadístico se realiza sobre los datos de recuento celular primario usando ANOVA de un factor y comparación postensayo múltiple de Dunnett frente a control positivo. El ensayo de Grubbs se usa para detectar valores atípicos estadísticos. **Resultados ejemplares para los compuestos ensayados usando el Método B** (los números de los compuestos corresponden a los números de los ejemplos):

- 10 Los compuestos 14 y 58 mostraron a una dosis de 1 mg/kg una reducción en el intervalo de 29 a 67% del recuento celular total, respectivamente una reducción en el intervalo de 29 a 55% de neutrófilos en comparación al grupo de placebo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula 1:



en la que:

5 A es S, S(O) o S(O)₂,

cualquier

R1 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

10 R2 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

o

R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2,

15 R3 es un anillo heterocíclico de cinco miembros, que está sustituido por R4 y se selecciona de pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tetrazol-2-ilo o tetrazol-5-ilo, en la que

R4 es alquilo C1-4, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, propiloximetilo, etoxietilo, metilsulfanilmetilo, metilsulfaniletilo, metilsulfanilpropilo, etilsulfanilmetilo, propilsulfanilmetilo o etilsulfaniletilo,

20 R5 es fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7, en la que

R6 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4 y

R7 es halógeno, alquilo C1-4 o alcoxi C1-4 o R6 y R7 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2

o un estereoisómero del compuesto.

2. Un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que:

25 A es S, S(O) o S(O)₂,

cualquier

R1 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

30 R2 es alcoxi C1-4, cicloalcoxi C3-7, cicloalquilmetoxi C3-7 o alcoxi C1-4 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

o

R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2,

R3 es un anillo heterocíclico de cinco miembros, que está sustituido por R4 y se selecciona de pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo o tetrazol-5-ilo, en la que R4 es alquilo C1-4, metilsulfanilmetilo, etilsulfanilmetilo, metilsulfaniletilo, metoximetilo, etoximetilo o metoxietilo y

R5 es un fenilo no sustituido,

o un estereoisómero del compuesto.

3. Un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que:

A es S, S(O) o S(O)₂,

10 cualquier

R1 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

R2 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

o

R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2,

15 R3 es 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-imidazol-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 3-etil-tiofen-2-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilpropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-etil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-etil-2H-tetrazol-2-ilo, 5-metil-2H-tetrazol-2-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-sulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo o 2-etilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo,

R5 es fenilo no sustituido, fenilo sustituido por R6 o fenilo sustituido por R6 y R7 en la que

R6 es flúor, metilo o metoxi y

35 R7 es flúor, metilo o metoxi,

o un estereoisómero del compuesto.

4. Un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que:

A es S, S(O) o S(O)₂,

cualquier

40 R1 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor y

R2 es alcoxi C1-2 o alcoxi C1-2 predominantemente o completamente sustituido por flúor,

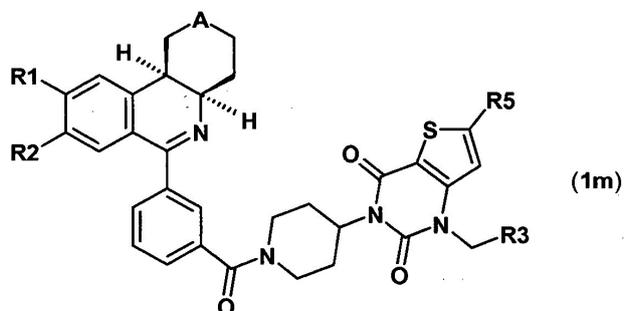
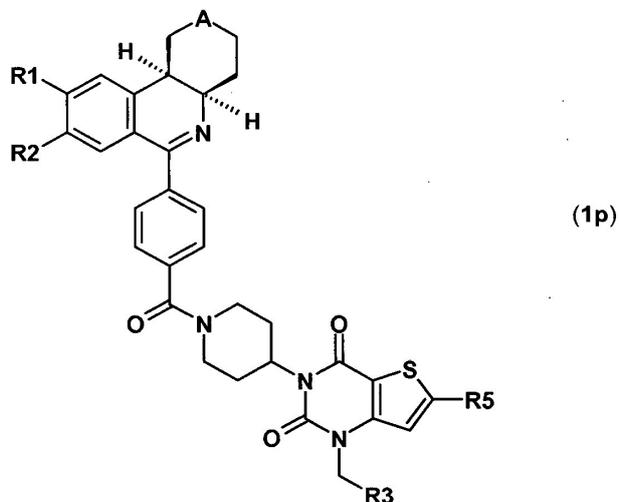
o

R1 y R2 forman juntos un grupo alquilenodioxo C1-2,

45 R3 es 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-etil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-

- etoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-etilsulfanilmetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etoximetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 2-etoximetil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-sulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-etilsulfanilmetil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo o 2-etilsulfanilmetil-2H-tetrazol-5-ilo y
- 5
- 10 R5 es un fenilo no sustituido,
o un estereoisómero del compuesto.
5. Un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que:
- A es S, S(O) o S(O)₂,
- R1 es metoxi o etoxi,
- 15 R2 es metoxi,
- R3 es 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 5-etil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metoxipropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-propoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-terc-butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-etil-2H-tetrazol-2-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y
- 20
- R5 es fenilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-metoxi-5-fluorofenilo o 2,5-dimetoxifenilo.
- 25
- o un estereoisómero del compuesto.
6. Un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que:
- A es S, S(O) o S(O)₂,
- R1 es metoxi o etoxi,
- 30 R2 es metoxi,
- R3 es 1-etil-pirazol-3-ilo, 2-etil-pirazol-4-ilo, 4-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-4-ilo, 2-etil-1,3-oxazol-5-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metoximetil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 2-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1,2,3-triazol-4-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metoximetil-1H-tetra-zol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y
- 35
- R5 es un fenilo no sustituido,
o un estereoisómero del compuesto.
7. Un compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, en la que:
- 40 A es S, S(O) o S(O)₂,
- R1 es etoxi,
- R2 es metoxi,
- R3 es 5-etil-1,3-oxazol-2-ilo, 3-etil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 3-metoximetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-metilsulfanilmetil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1-etil-1H-tetrazol-5-ilo, 2-etil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-ilo o 2-metoximetil-2H-tetrazol-5-ilo y
- 45
- R5 es un fenilo no sustituido,
o un estereoisómero del compuesto.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula 1p o 1m:



en las que:

5 A es S, S(O) o S(O)₂,

R1 es etoxi,

R2 es metoxi,

R3 es 2-etil-2H-terazol-5-ilo y

R5 es un fenilo no sustituido,

10 o un estereoisómero del compuesto.

9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

15 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(3-etilisoxazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

20 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(4-etil-1,3-oxazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

3-(1-{4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoil}piperidin-4-il)-1-

- [(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 5 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-({3-[(metilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 10 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1 H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 15 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-(1-{4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]benzoiil)piperidin-4-il)-1-[(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-1,3-oxazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 20 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 25 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2,2-dioxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1 H,3H)-diona;
- 30 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 35 3-[1-({4-[(2R,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(2S,4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-2-oxido-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 40 3-[1-({3-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-(metoximetil)-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona y
- 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(1-(metoximetil)-1H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-di-ona.
- 45 10. Compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, que es 3-[1-({4-[(4aR,10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahidro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il)-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-

feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

11. Compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 1, que es 3-[1-({3-[(4aR, 10bR)-9-etoxi-8-metoxi-3,4,4a,10b-tetrahydro-1H-tiopirano[4,3-c]isoquinolin-6-il]fenil}carbonil)piperidin-4-il]-1-[(2-etil-2H-tetrazol-5-il)metil]-6-feniltieno[3,2-d]pirimidin-2,4(1 H,3H)-diona.
- 5 12. Compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.
13. El compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 10, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.
- 10 14. El compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 11, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades.
15. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
16. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 10, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
17. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 11, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.
18. Uso de un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica.
- 20 19. Uso del compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 10, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica.
20. Uso del compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 11, en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica.
- 25 21. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que la enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y EPOC asociada a hipertensión pulmonar.
- 30 22. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, en el que la enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica es asma bronquial.
23. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 y 20, en el que la enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
24. Un compuesto de la fórmula 1 o un estereoisómero del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad de las vías respiratorias aguda o crónica seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y EPOC asociada a hipertensión pulmonar.
- 35 25. El compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 10, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad de las vías respiratorias, aguda o crónica, seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y EPOC asociada a hipertensión pulmonar.
- 40 26. El compuesto de la fórmula 1 según la reivindicación 11, para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad de las vías respiratorias, aguda o crónica, seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, asma bronquial, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y EPOC asociada a hipertensión pulmonar.
- 45 27. El compuesto de la fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, para uso en el tratamiento o la profilaxis de asma bronquial.
28. El compuesto de la fórmula 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 10 y 11, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).