

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 701**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04	(2006.01) A61P 13/10	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 15/10	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 13/02	(2006.01)	
A61P 13/04	(2006.01)	
A61P 13/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2006 E 06766867 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 1908765**

54 Título: **Derivado de tienopirimidina**

30 Prioridad:

14.06.2005 JP 2005173898

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

14.01.2015

73 Titular/es:

**ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, SHIBAURA 2-CHOME
MINATO-KU, TOKYO 108-8532, JP**

72 Inventor/es:

**GOTANDA, KOTARO;
SHINBO, ATSUSHI;
NAKANO, YOUICHI;
KOBAYASHI, HIDEO;
OKADA, MAKOTO y
ASAGARASU, AKIRA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 526 701 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

Derivado de tienopirimidina

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de tienopirimidina y sus sales, que exhiben actividad inhibitora de fosfodiesterasa tipo 9 (PDE9) y son útiles como agentes de tratamiento de la disuria y similares.

Antecedentes de la invención

10 La disuria se puede dividir en gran parte en el trastorno de vaciado debido a la incapacidad de orinar con suficiente fuerza en el momento de vaciar la vejiga, y el trastorno de llenado de la vejiga debido a la incapacidad para retener la orina durante el tiempo de llenado. Actualmente, el α -bloqueante se utiliza con frecuencia para el tratamiento del trastorno de vaciado y el agente anticolina para el tratamiento del trastorno de llenado de la vejiga. Estos fármacos, sin embargo, tienen defectos tales como insuficiente efecto terapéutico a largo plazo o reducción en la calidad de vida (QoL) inducida por el efecto secundario, y existe una demanda de desarrollo de fármacos que tienen nuevo mecanismo de la actividad diferente del enfoque convencional, por ejemplo, fármacos que utilizan la actividad de apertura del canal de potasio, actividad de inhibición de la degradación de la guanosina-3',5'-monofosfato (cGMP).

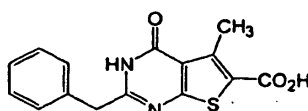
15 cGMP cumple un papel importante en variados fenómenos celulares tales como relajación del músculo liso, control de la función de memoria y aprendizaje, fotorreacción de la retina, proliferación celular, inmunorreacción y similares, y la caída de la concentración de cGMP intracelular causa el trastorno en las funciones celulares. La síntesis de cGMP por el sistema de monóxido de nitrógeno (NO)-cGMP y la degradación de cGMP por el sistema PDE están progresando continuamente en las células cada una a una velocidad constante y el buen equilibrio de las dos se mantiene en las células normales. Mientras que, dentro de las células en diversos estados de la enfermedad, la función del sistema NO-cGMP se reduce para hacer que el nivel de síntesis de cGMP en las células sea bajo. Debido a que la degradación cGMP en las células avanza a una tasa fija en el ínterin, la concentración de cGMP en las células afectadas es baja. Por lo tanto, se espera, que el impedimento de la degradación de cGMP en las células para corregir la reducción en la concentración intracelular de cGMP puede ser útil para tratar o prevenir enfermedades.

20 Si bien existen muchos tipos de PDE, los que descomponen específicamente cGMP son de tipo 5 (PDE5), tipo 6 (PDE6) y tipo 9 (PDE9). A partir de esto, PDE9 muestra el menor valor de Km (J. Biol. Chemistry, Vol 273, N.º 25, 15659-15664 (1998) tiene una alta afinidad para cGMP y se considera que participe en la degradación de cGMP con particular importancia.

30 Hasta ahora, los derivados de pirazolopirimidina son conocidos como los compuestos que exhiben actividad inhibitora de la PDE9, y como bibliografía de patente, relativa a los derivados, por ejemplo, existen el Panfleto de la Publicación Internacional PCT WO 03/037432 que describe su utilidad para el tratamiento de enfermedades resistentes a la insulina, el panfleto WO 031037899 que describe su utilidad para tratar el trastorno cardiovascular y el panfleto WO 2004/019474 que describe su utilidad para la mejora de las funciones de percepción, aprendizaje y memoria.

Mientras tanto, hasta ahora son totalmente desconocidos los derivados de tienopirimidina que tienen actividad inhibitora de PDE9, y no hay bibliografía existente que describa la relevancia entre la actividad inhibitora de PDE9 y el efecto terapéutico sobre la disuria.

40 En análisis de la biblioteca de Ambinter Co., publica un derivado de tienopirimidina representado por la siguiente fórmula:



pero catálogos, folletos y materiales similares emitidos por la misma empresa no dan ninguna información que incluya la actividad en este compuesto.

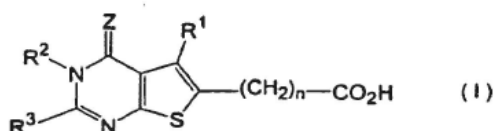
Descripción de la invención

45 El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de tienopirimidina que tienen acción inhibitora de la PDE9 y son útiles como agente de tratamiento para los trastornos que incluyen disuria.

Los autores han descubierto, después de actividades de investigación intensas, que la inhibición de PDE9 es eficaz para tratar disuria tal como síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna y varias enfermedades relacionadas con el tracto urinario, como urolitiasis. Sobre la base de este

descubrimiento, los autores han creado nuevos derivados de tienopirimidina que tienen actividad inhibidora de PDE9 que son útiles como agente de tratamiento de disuria y completan la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, en consecuencia, se proporcionan derivados de tienopirimidina representados por la fórmula (I)



5

en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1 - 6 átomos de halógeno,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆ o amino,

10 R³ representa alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, carbamoilalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino C₁₋₆, di-(alquil C₁₋₆)aminoalquil C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio o grupo Y-X, o

R² y R³ pueden formar juntos tetrametileno,

X representa un enlace directo o CH₂, CH(OH), CH(C₆H₅), CO, CH₂CH₂, CH₂CO, COCH₂, S, O o NH e

15 Y representa grupo carbocíclico aromático, grupo heterocíclico aromático, grupo cicloalquilo de 4-7 miembros, grupo cicloalqueno de 4-7 miembros, grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno o grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que forma un anillo condensado con grupo cíclico saturado de 5 ó 6 miembros y que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, donde todos estos grupos contienen opcionalmente 1-3 sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C₁₋₆-oxi que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C₁₋₆-tio que contiene 1-6 átomos de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquilen C₁₋₄-dioxo, carboxilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, oxo, amino, nitro y fenilo,

20

Z representa S u O, y

n es O o un número entero de 1-4,

siempre que se excluya un caso en el que R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es bencilo, Z es O y n es 0,

25 o sales de los derivados.

En la presente memoria descriptiva, las expresiones "C₁₋₆", "C₁₋₄" y "C₂₋₆" indican que las cantidades de carbono en los grupos que los que estas expresiones están ligadas están respectivamente dentro del intervalo de las cantidades dadas.

30 "Alquilo C₁₋₆" puede ser lineal o ramificado, cuyos ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De ellos, se prefieren metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. También "alquilo C₂₋₆" comprende aquellos grupos definidos como en el grupo alquilo C₁₋₆ anterior excepto por metilo, entre los que se prefieren etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo.

35 "Alqueno C₂₋₆" también puede tener uno o varios enlaces dobles en posiciones opcionales y puede ser lineal o ramificado, cuyos ejemplos incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metilalilo, 1-pentenilo y 1-hexenilo, entre los que se prefieren vinilo, alilo e isopropenilo.

"Alcoxi C₁₋₆" es grupo oxi (O) sustituido con alquilo C₁₋₆, cuyos ejemplos específicos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi. De ellos, se prefieren metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.

40 "Alquil C₁₋₆-tio" es grupo tio (S) sustituido con alquilo C₁₋₆, cuyos ejemplos específicos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio. De ellos, se prefieren metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio y n-butiltio.

"Alquilen C₁₋₄-dioxo" incluye, por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, propilendioxo y tetrametilendioxo. De ellos, se prefieren metilendioxo y etilendioxo.

45 "Cicloalquilo de 4-7 miembros" incluye ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. De ellos, se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

“Átomo de halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriendo en particular flúor, cloro y bromo.

“Haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1-6 átomos de halógeno” significa alquilo C₁₋₆ según la definición antes dada, que están sustituidos con 1-6 átomos de halógeno iguales o diferentes, cuyos ejemplos específicos incluyen fluorometilo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, 1-cloro-2-bromoetilo, pentafluoroetilo, 1-cloro-n-propilo, 2-bromo-2-metiletilo, 3-cloro-n-pentilo y 2-bromo-3-cloro-n-hexilo. De ellos, se prefiere alquilo C₁₋₂ sustituido con 1-5 átomos de halógeno iguales o diferentes.

Además, “haloalquil C₁₋₆-oxi que contiene 1-6 átomos de halógeno” significa grupo oxi (O) sustituido con “haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1-6 átomos de halógeno” anterior y “haloalquil C₁₋₆-tio que contiene 1-6 átomos de halógeno” significa grupo tio (S) sustituido con “haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1-6 átomos de halógeno”, “alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆” en la definición de R¹ en la fórmula (I) significa alquilo C₁₋₆ sustituido con alcoxi C₁₋₆ según la definición antes dada, cuyos ejemplos específicos incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxi-n-propilo, metoxi-n-butilo, metoxi-n-hexilo, etoximetilo, isopropoximetilo, etoxietilo y n-butoxi-n-propilo. De ellos, se prefieren metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxietilo.

“Fenilalquilo C₁₋₆” en la definición de R² en la fórmula (I) significa alquilo C₁₋₆ según su definición antes dada, que está sustituido con fenilo; y “carbamoilalquilo C₁₋₆”, el alquilo C₁₋₆ según la definición antes dada, que está sustituido con carbamoilo (-CONH₂); y “aminoalquilo C₁₋₆”, el alquilo C₁₋₆ según la definición antes dada, que está sustituido con amino (-NH₂).

“Alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆” en la definición de R³ en la fórmula (I) significa el aminoalquilo C₁₋₆ anterior, cuyo grupo amino también está sustituido con uno de los grupos alquilo C₁₋₆ según la definición antes dada; y “di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆” significa lo mismo que antes, excepto porque el grupo amino está sustituido con dos de los grupos alquilo C₁₋₆ según la definición antes dada. Aquí, los dos alquilo C₁₋₆ que sustituyen un grupo amino en di(alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆) pueden ser iguales o diferentes.

“Alquil C₁₋₆-tio” en la definición de R³ significa grupo tio (S) sustituido con el alquilo C₁₋₆ según la definición antes dada y “alcoxi C₁₋₆-carbonilo” en la definición de Y en la fórmula (I) significa carbonilo (CO) sustituido con el grupo alcoxi C₁₋₆ según la definición antes dada.

“Grupo carbocíclico aromático” en la definición de Y comprende grupos carbocíclicos aromáticos C₆₋₂₀, cuyos ejemplos específicos incluyen fenilo, 1-indenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-antrilo y 1-acenaftenilo. De ellos, se prefieren fenilo y 1-naftilo.

“Grupo heterocíclico aromático” en la definición de Y comprende compuestos heterocíclicos aromáticos monocíclicos o policíclicos que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, cuyo anillo tiene 5 ó 6 miembros. Los ejemplos específicos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo y quinazolilo. De ellos, se prefieren grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos.

Como “cicloalqueno de 4-7 miembros” en la definición de Y, por ejemplo, se pueden mencionar 1-ciclobutenilo, 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 2-ciclobutenilo, 2-ciclopentenilo y 3-ciclohexenilo. De ellos, se prefieren 1-ciclohexenilo y 2-ciclohexenilo.

Como “grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno” en la definición de Y, por ejemplo, se pueden mencionar pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y azepinilo. De ellos, se prefieren piperidinilo y piperazinilo.

Como “grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que forma un anillo condensado con grupo cíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno” en la definición de Y, por ejemplo, se pueden mencionar hexahidrociclopenta[b]pirrolilo, hexahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidrociclopenta[b]piridilo, octahidrociclopenta[b]piridilo, decahidrociclopenta[b]azepinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, dodecahidrobenzo[b]azepinilo, octahidropirrolo[2,3-d]piridilo, octahidropirrolo[1,2-a]pirazilo, octahidropirido[1,2-a]pirimidinilo, decahidroftalazinilo, decahidronaftiridinilo y decahidroquinazolinil. De ellos, decahidroquinolilo, se prefieren decahidroisoquinolilo y octahidropirrolo[1,2-a]pirazilo.

El compuesto de la fórmula (I), en la que R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es bencilo, Z es O y n es 0 (que se menciona más adelante en la presente como “compuesto A”) ya se ha publicado en la biblioteca de control de Ambinter Co. y, por ello, se excluye de los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención. En esta biblioteca de control, sin embargo, no se describe ni se sugiere la utilidad del compuesto A.

Conforme a ello, la presente invención proporciona agentes inhibidores de PDE9 que contienen los compuestos que incluyen derivados de tienopirimidina representados por la fórmula (I), así como el compuesto A (de ahora en más en la presente, se mencionan colectivamente como “compuestos de la fórmula (IA)”) o sus sales; composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula (IA) o sus sales y portadores farmacéuticamente aceptables; y agentes de tratamiento para el síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis,

hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, alteración cognitiva, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión, angina, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2, que se caracterizan porque contienen compuestos de la fórmula (IA) o sus sales como ingrediente activo.

- 5 Un grupo de compuestos que se prefieren para la presente invención son aquellos de la fórmula (I), en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆, en particular, metilo.

Otro grupo preferido de compuestos para la presente invención son aquellos de la fórmula (I), en la que R² representa hidrógeno.

- 10 Otro grupo preferido de compuestos para la presente invención son aquellos de la fórmula (I), en la que R³ representa grupo Y-X, en particular, los compuestos de la fórmula (I), en la que X representa CH₂, S, O o NH, inter alia, CH₂.

- 15 Por otra parte, cuando R³ representa grupo Y-X, se prefieren en particular los compuestos de la fórmula (I), en la que Y representa un grupo carbocíclico aromático o grupo heterocíclico aromático, que están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C₁₋₆-oxi que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C₁₋₆-tio que contiene 1-6 átomos de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquilen C₁₋₄-dioxi, carboxilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, amino, nitro y fenilo.

Otro grupo preferido de compuestos para la presente invención son aquellos de la fórmula (I), en la que Z representa O.

- 20 Un grupo diferente de compuestos preferidos para la presente invención son aquellos de la fórmula (I), en la que n es 0.

Los ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula (I) que son proporcionados por la presente invención incluyen los siguientes, además de los mostrados en los siguientes ejemplos:

ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

- 25 ácido 2-(2-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(3-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(4-fluorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(2-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(4-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

- 30 ácido 2-(3-bromobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 4-oxo-2-(2-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(ciclohexen-1-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-il)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

- 35 ácido 2-(α-hidroxitiofen-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5-metil-4-oxo-2-[(2-tiofen-2-il)etil]-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-ilcarbonil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-ilsulfanil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-iloxi)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

- 40 ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-ilamino)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 2-(5-fluorotiofen-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

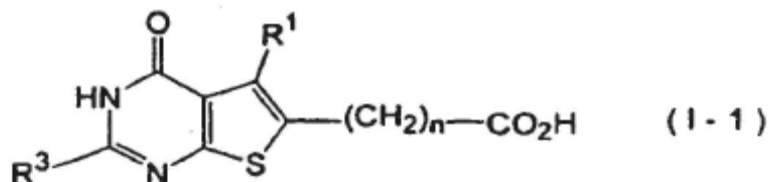
ácido 2-(5-bromotiofen-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5-metil-2-(5-metiltiofen-2-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,

- ácido 2-(5-fluorotiofen-3-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(5-clorotiofen-3-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 5-metil-2-(5-metiltiofen-3-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(furan-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
5 ácido 2-(furan-3-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(5-clorofuran-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(5-clorofuran-3-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(5-clorooxazol-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 5-metil-4-oxo-2-(piridin-4-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
10 ácido 5-metil-4-oxo-2-(pirimidin-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(4-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(3,5-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(4-cloro-3-metilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
15 ácido 2-(4-cloro-3-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(3-cloro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(3-carboxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 2-(3-etoxicarbonilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 5-metil-2-(3-nitrobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
20 ácido 3-amino-2-bencil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-2-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-2-(2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
25 ácido 3-amino-2-(3-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-2-(4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-2-(2-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-2-(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-2-(4-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
30 ácido 3-amino-2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-2-(3-bromobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-5-metil-2-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
ácido 3-amino-5-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
35 ácido 3-amino-2-(ciclopenten-1-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico,
y similares.

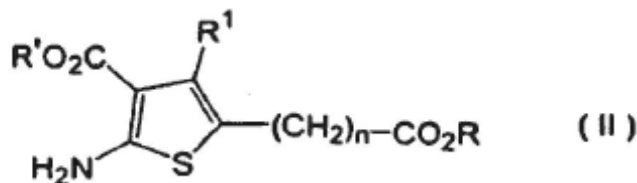
Los compuestos de la fórmula (I) de esta invención también pueden formar sales, por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, sales de magnesio, y similares; sales con organobases tales como trietilamina, dicitohexilamina, pirrolidina, morfolina, piridina, y similares; y sales de amonio. Según el tipo o los tipos de sustituyentes, también pueden formar sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, y similares. De estas sales, se prefieren en particular las sales farmacéuticamente aceptables.

- 5
- 10 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la fórmula (I), en la que Z representa O, se pueden preparar, por ejemplo, ya sea por uno de los métodos (a) - (c) tal como se describen a continuación, según el tipo de R². Además, los compuestos de la fórmula (I), en la que Z representa O y R² y R³ forman juntos grupo tetrametileno, se pueden preparar, por ejemplo, por medio del método (d) tal como se describe a continuación. Los compuestos de la fórmula (I), en la que Z representa S, se pueden preparar, por ejemplo, por medio del método (e) tal como se describe a continuación.
- 15 Método (a): Un compuesto de la fórmula (I), en la que Z representa O y R² representa hidrógeno, es decir, un derivado de tienopirimidina representado por la fórmula



en la fórmula,

- 20 R¹, R³ y n tienen los significados previamente definidos, se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de tiofeno de la fórmula



en la fórmula,

R¹ y n tienen los significados previamente definidos, y

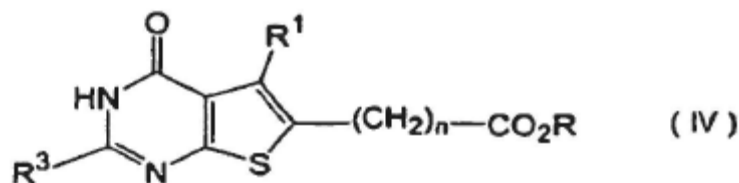
- 25 R y R' representan, de modo independiente entre sí, alquilo C₁₋₆, con un compuesto de nitrilo representado por la fórmula

R³-CN (III)

en la fórmula,

R³ tiene el significado previamente dado,

para formar el compuesto representado por la siguiente fórmula

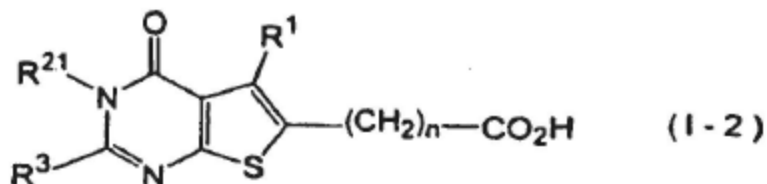


30

en la fórmula,

R¹, R³, n y R tienen los significados previamente definidos y sucesivamente hidrolizando el éster en el sustituyente 6 en el anillo tienopirimidina en el compuesto de la fórmula (IV) anterior.

- 5 Método (b): Un compuesto de la fórmula (I), en la que Z representa O y R² representa alquilo C₁₋₆ o fenilalquilo C₁₋₆, es decir, derivado de 3-alquiltienopirimidina representado por la fórmula



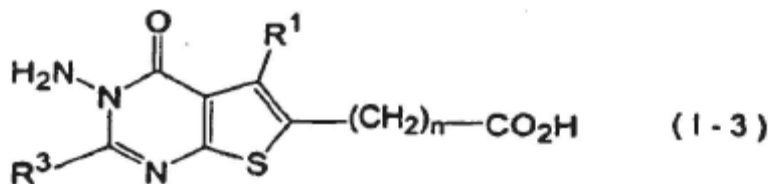
en la fórmula,

R¹, R³ y n tienen los significados previamente definidos, y

R²¹ representa alquilo C₁₋₆ o fenilalquilo C₁₋₆,

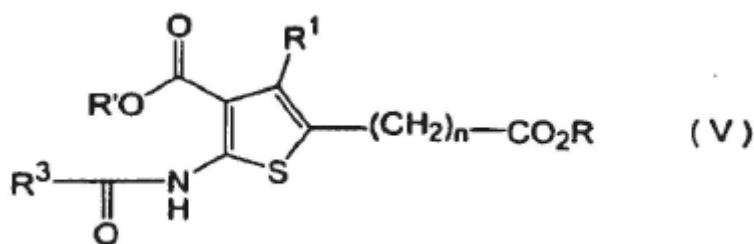
- 10 se pueden preparar N-alquilando el átomo de nitrógeno 3 en el anillo pirimidina en un compuesto de la fórmula anterior (IV) obtenible por medio del método (a), seguido por hidrólisis de éster similar a la del método (a). Cuando el compuesto de la fórmula (IV) tiene otros sustituyentes susceptible de participar en la N-alquilación, por ejemplo, carboxilo, hidroxilo, amino distinto del átomo de nitrógeno 3 en el anillo pirimidina, es ventajoso proteger tales grupos con grupos protectores adecuados antes de la N-alquilación del átomo de nitrógeno 3 en el anillo pirimidina y
- 15 remover los grupos protectores después de la reacción.

Método (c): Un compuesto de la fórmula (I), en la que Z representa O y R² representa amino, es decir, derivado de 3-aminotienopirimidina de la fórmula



en la fórmula,

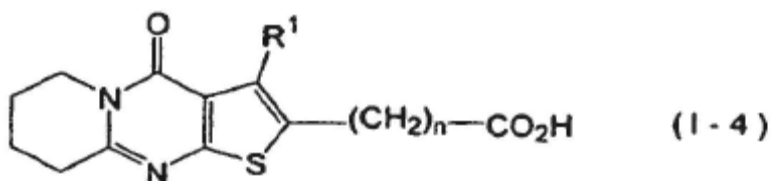
- 20 R¹, R³ y n tienen los significados previamente definidos, se pueden preparar, por ejemplo, sometiendo un compuesto de la fórmula



en la fórmula,

- 25 R¹, R³, n, R y R' tienen los significados previamente definidos, a una reacción de cierre del anillo con hidrazina y luego hidrolizando el éster de modo similar al método (a).

Método (d): Un compuesto de la fórmula (I), en la que Z representa O y R² y R³ forman juntos tetrametileno, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula



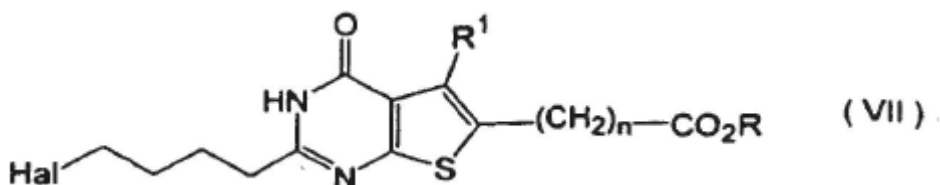
en la fórmula

- 5 R¹ y n tienen los significados previamente definidos, se pueden preparar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula

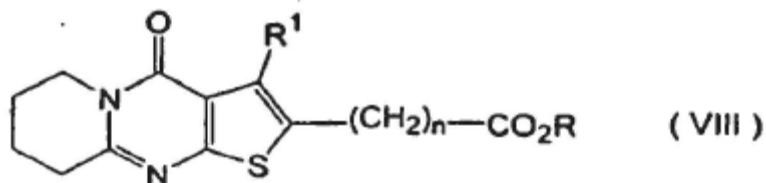


en la fórmula,

Hal representa halógeno, y sometiendo el compuesto resultante de la fórmula

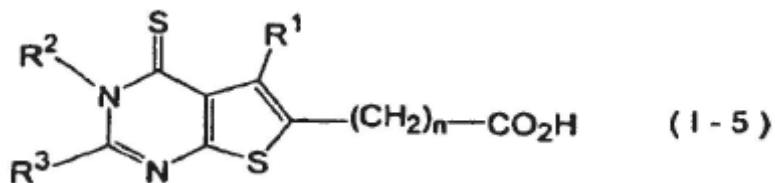


- 10 R¹, n, R y Hal tienen los significados previamente definidos, a reacción de cierre del anillo, para llevarlo a un compuesto de la siguiente fórmula



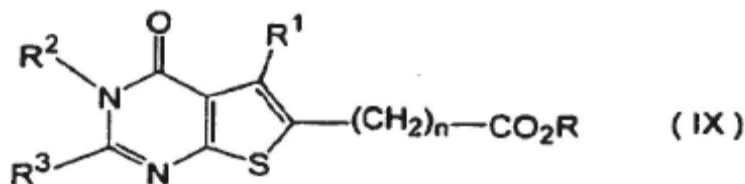
- 15 en la fórmula, R¹, n y R tienen los significados previamente definidos y después de ello, hidrolizando el éster de modo similar al método (a).

Método (e): Un compuesto de la fórmula (I), en la que Z representa S, es decir, un derivado de tienopirimidina de la siguiente fórmula



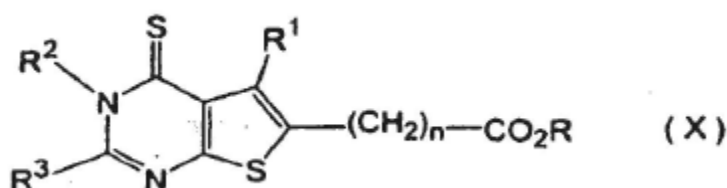
en la fórmula,

R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados previamente definidos, se pueden preparar tratando un compuesto de la siguiente fórmula



5 en la fórmula,

R^1 , R^2 , R^3 , n y R tienen los significados previamente definidos, con reactivo de Lawesson para llevarlo a un compuesto de la siguiente fórmula



10 R^1 , R^2 , R^3 , n y R tienen los significados previamente definidos, y después de ello, hidrolizando el éster de modo similar al método (a).

15 La reacción de un compuesto de la fórmula (11) con un compuesto de nitrilo de la fórmula (III) en el método anterior (a) se puede llevar a cabo en general en un disolvente inerte tales como amidas que incluyen N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; alcoholes que incluyen metanol, etanol e isopropanol; o éteres que incluyen tetrahidrofurano y dioxano, en presencia de un catalizador ácido tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido p-toluensulfónico, a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, con preferencia, $0-50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

20 La relación de uso del compuesto de nitrilo de la fórmula (III) al compuesto de la fórmula (II) no está limitada en particular, mientras que es preferible usar en general al menos 1 mol, en particular, dentro de un intervalo de 1,05 - 5 moles, inter alia, 1,2 - 2 moles, del compuesto de nitrilo de la fórmula (III), por mol del compuesto de la fórmula (II). El catalizador ácido se puede usar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,2 - aproximadamente 50 moles, por mol del compuesto de la fórmula (II).

25 La hidrólisis del éster en el sustituyente 6 en el anillo tionopirimidina en el compuesto resultante de la fórmula (IV) puede seguir cualquier método conocido per se, por ejemplo, suspendiendo o disolviendo el compuesto de la fórmula (IV) en un disolvente mixto de alcohol como metanol, etanol o similares con agua, a temperaturas dentro de un intervalo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferentemente, de temperatura ambiente a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, en presencia de álcali tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o similares. La relación de uso del álcali al compuesto de la fórmula (IV) no es crítica, pero el álcali puede usarse en general dentro de un intervalo de aproximadamente 1-20 moles por mol del compuesto de la fórmula (IV).

30 La reacción de N-alkilación del compuesto de la fórmula (IV) en el método anterior (b) se puede llevar a cabo, por ejemplo, por reacción de sustitución nucleofílica usando haluro de alquilo ($R^{21}\text{-Hal}$, en donde R^{21} y Hal tienen los significados previamente definidos). La reacción se lleva a cabo en general en un disolvente orgánico inerte tales como amidas incluyendo N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; alcoholes incluyendo metanol, etanol e isopropanol, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano; bases orgánicas que incluyen piridina; acetonitrilo o similares, en presencia opcional de álcali tales como hidruro de sodio, metóxido de sodio, butóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o similares; o base orgánica tales como trietilamina, 2,6-di-ter-butil-4-metilpiridina o similares, a temperaturas que van de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, con preferencia, temperatura ambiente a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

40 La relación de uso de haluro de alquilo usada para N-alkilación del compuesto de la fórmula (IV), al mismo compuesto no es crítica, mientras que en general es de al menos 1 mol, con preferencia, 1,1-20 moles, inter alia, 1,2-10 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IV). También el álcali o la base orgánica se pueden usar normalmente dentro de un intervalo de 1,1 - aproximadamente 20 moles por mol del compuesto de la fórmula (IV).

La reacción de cierre del anillo del compuesto de la fórmula (V) con hidrazina en el método (c) se puede llevar a cabo en general en un disolvente orgánico inerte tales como amidas que incluyen N,N-dimetilformamida y N,N-

dimetilacetamida; alcoholes que incluyen metanol, etanol e isopropanol; éteres que incluyen tetrahidrofurano y dioxano; a temperaturas dentro de un intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, con preferencia, temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

5 La relación de uso de hidrazina al compuesto de la fórmula (V) no es crítica, mientras que se puede usar hidrazina dentro de un intervalo de al menos 1 mol, con preferencia, 1,2-10 moles, inter alia, 1,3-5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (V).

La reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de nitrilo halogenado de la fórmula (VI) en el método (d) se puede llevar a cabo por medio de un método similar a la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de nitrilo de la fórmula (III) en el método (a).

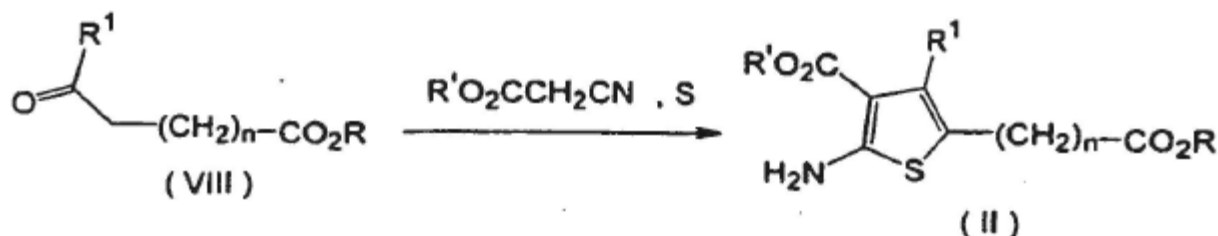
10 La reacción de cierre del anillo del compuesto de la fórmula (VII) en el método (d) se puede llevar a cabo por medio de un método similar a la N-alkilación del compuesto de la fórmula (IV) en el método (b).

15 La reacción de tratamiento del compuesto de la fórmula (IX) con reactivo de Lawesson en el método (e) se puede llevar a cabo en general en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, éteres que incluyen tetrahidrofurano y dioxano; o hidrocarburos aromáticos que incluyen benceno y tolueno; a temperaturas que van de 0 °C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, con preferencia, temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

La relación de uso del reactivo de Lawesson al compuesto de la fórmula (IX) no está limitada en particular, mientras que puede ser en general de al menos 0,5 moles, con preferencia, 0,5 - 5 moles, inter alia, 0,6-2 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IX).

20 La mayor parte de los derivados de tiofeno de la fórmula (II) que se usan como materiales de partida en las reacciones de los métodos (a) y (d) anteriores son nuevos compuestos nunca revelados en la literatura conocida, pero se pueden sintetizar con facilidad por medio de métodos similares a aquellos para las síntesis de derivados de tiofeno conocidos, por ejemplo, según la vía mostrada en el siguiente esquema de reacción 1. Para los detalles tales como las condiciones de reacción, se refieren al Ejemplo de producción 1 que aparece más abajo.

25 Esquema de reacción 1



en las fórmulas anteriores, R^1 , n, R y R' tienen los significados previamente definidos.

30 Además, se conocen casi todos los compuestos de nitrilo de la fórmula (III) que se usan como materiales de partida en la reacción del método (a) anteriores. Incluso aquellos desconocidos se pueden sintetizar con facilidad según los métodos de síntesis conocidos, por ejemplo, según los métodos revelados en la literatura de referencia, SYNTHESIS, 1980, 150-151 o Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002 (12)1275-1278.

Por otra parte, los compuestos de la fórmula (V) que se usan como materiales de partida en el método (c) se pueden sintetizar, por ejemplo, por amidación de los compuestos de la fórmula (II) con compuestos de ácido carboxílico de la fórmula



en la que R^3 tiene el significado previamente definido o sus derivados reactivos (por ejemplo, haluro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto, amida activa, éster activo, y similares).

40 Estos compuestos de fórmula (I) de la presente invención producidos en las mezclas de reacción de los métodos (a) - (d) descritos anteriormente se pueden aislar de las mezclas de reacción y purificar por los medios conocidos per se, por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina y similares.

Estos derivados de tienopirimidina representados por la fórmula (I) o sus sales proporcionados por la presente invención y también el compuesto A y sus sales exhiben potente actividad inhibidora de PDE9 y son útiles para los agentes para la cura y tratamiento de enfermedades asociadas con la degradación de CGMP por PDE9, por ejemplo, síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna,

vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad isquémica cardíaca, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo I y diabetes tipo 2.

- 5 Entre los derivados de tienopirimidina representados por la fórmula (1) y sus sales que son proporcionados por la presente invención y el Compuesto A y sus sales, se espera que los que exhiben una actividad inhibitora de PED9 leve además de su actividad inhibitora de PED9 para lograr también la efectos funcionales basados en la actividad inhibitora de PDE5.

- 10 La actividad inhibitora de PDE5 y la mejora de la acción en los modelos patológicos de disuria exhibida por los compuestos de la fórmula (1), el Compuesto A y sus sales se demuestran mediante los siguientes experimentos.

(1) Medición de actividad inhibitora de PDE9

1) Preparación de proteína PDE9 recombinante humana

- 15 Sobre la base de la secuencia de bases de haPDE9A1 registrada con la base de datos GenBank (nº de acceso AF048837), el fragmento haPDE9A1 se amplificó mediante la reacción en cadena de polimerasa en las siguientes condiciones, usando la siguiente secuencia (Amasham Pharmacia Biotech) como el cebador y la biblioteca de ADNc de próstata humana MATCHMAKER (Clontech) como el molde ADN, con ADN polimerasa Pfu Turbo (Stratagene)

Cebador hPDE9-5A: CTAGCTAGCCACCATGGGATCCGGCTCCTCC

Cebador h PDE9-3A: TTTTCCTTTTGC GGCCGCTTATTAGGCACAGTCTCCTTCACTG

- 20 Condiciones de PCR: (95 °C, 6 min] x 1 ciclo, (95 °C, 1 min), (58 °C, 2 min), (72 °C, 3 min)] x 25 ciclos, (72 °C, 10 min) x 1 ciclo

De esta manera, al fragmento haPDE9A1 obtenido se le proporcionó un tratamiento enzimático restringido con NheI y NotI, y a partir de este momento se insertó en el vector de expresión pcADN3.1(+), (Invitrogen) para dejar que sirva como vector de expresión PDE9 humano.

- 25 El vector de expresión PDE9 humano transformado en Escherichia coli se incubó en masa para producir una gran cantidad de vector de expresión PDE9, que se transfectó transitoriamente en células COS-1, con reactivo Lipofectamine 2000 (GIBCO). Las células se homogenizaron en buffer A enfriado en hielo (40 mmol/L de Tris-HCl, pH 7,5, 15 mmol/L benzamidina, 15 mmol/L de 2-mercaptoetanol; 1 µg/ml de Pepstatina A, 1 µg/ml de leupeptina, 5 mmol/L de EDTA) y se centrifugó a 4 °C, 14.000 x g durante 10 minutos. El sobrenadante se aisló para proporcionar la solución de proteína recombinante humana PDE9.

- 30 2) Medición de actividad inhibitora de PDE9

- 35 A 150 µl de buffer B (70 mmol/L de Tris-HCl, pH 7,5; 16,7 mmol/L de MgCl₂, 33,3 nmol/L de solución [3H]-cGMP) que contiene [3H]-cGMP (actividad específica = 244,2 GBq/mmol) a una concentración de 33,3 nmol/L, se añadieron 50 µL de la solución del compuesto por evaluar (formado por la disolución del compuesto en DMSO y su dilución con agua destilada a la concentración de DMSO de 5%) y 50 µL de la solución de proteína PDE9 tal como se preparó anteriormente, diluida con buffer C (40 mmol/L de Tris-HCl, pH 7,5; 15 mmol/L de benzamidina, 15 mmol de 2-mercaptoetanol, 1 µg/ml de Pepstatina A, 1 µg/ml de Leupeptina) por 1,500X, enfriando con hielo. Esta solución mixta se incubó a 30 °C durante 30 minutos y la reacción enzimática de PDE9 terminó por el calentamiento del sistema en agua hirviendo durante 90 segundos. El sistema volvió a temperatura ambiente, se añadieron 50 µl de veneno de serpiente (SIGMA: 1 mg/ml), seguido de 10 minutos de incubación a 30 °C, para convertir [3H]-cGMP producido en la reacción anterior a [3H]-guanosina. Esta solución de reacción se pasó a través de una columna rellena con 1 ml de resina de intercambio catiónico activada con ácido clorhídrico 0,5 mol/L (resina BioRad AGSOW - X4, tamaño de malla 200- 400) y se extrajo del sustrato sin reaccionar [3H]-cGMP por elución con 12 ml de agua destilada. A partir de este momento, la [3H]-guanosina se eluyó con 3 ml de amoniaco acuoso 3 mol/L y se midió su actividad de radiación con un contador de centelleo líquido.

- 45 La inhibición de PDE9 del compuesto analizado se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$\left[\frac{1 - \text{Actividad de radiación cuando se usa el compuesto de ensayo}}{\text{Actividad de radiación en la prueba control}} \right] \times 100$$

- 50 A partir de las relaciones de inhibición a diferentes niveles de concentración de cada compuesto ensayado, se determinó su valor de IC₅₀ contra PDE9.

Los resultados se muestran en la Tabla A proporcionada más adelante.

2) Medición de actividad inhibidora de PDE9

1) Preparación de la proteína PDE5 recombinante humana

5 Sobre la base de la secuencia de bases de haPDE5A1 registrada con la base de datos GenBank (n.º de acceso NM_301083), el fragmento haPDE5A1 se amplificó mediante la reacción en cadena de polimerasa en las siguientes condiciones, usando la siguiente secuencia (SIGMA GENOSYS) como el cebador y la biblioteca de ADNc de próstata humana MATCHMAKER (Clontech) como el molde ADN, con ADN polimerasa KDD más ADN polimerasa (TOYOBO):

Cebador hPDE5-5' E : CGGAATTCCAACCATGGAGCGGGC

Cebador hPDE5-3': GCTCTAGATCAGTTCCGCTTGGCCTGG

10 Condiciones de PCR: (94°C, 2 min] x 1 ciclo, (94 °C, 30 seg), (65 °C, 30 seg), (68 °C, 3 min)] x 25 ciclos, (68 °C, 60 min) x 1 ciclo

De esta manera, al fragmento hsPDE5A1 obtenido se le proporcionó un tratamiento enzimático restringido con XbaI y EcoRI y a partir de este momento se insertó en el vector de expresión pcADN3.1(+), (Invitrogen) para dejar que sirva como vector de expresión PDE5 humano.

15 El vector de expresión PDE5 humano transformado en Escherichi coli se incubó en masa para producir una gran cantidad de vector de expresión PDE5, que se transfectó transitoriamente en células COS-1, con reactivo Lipofectamine 2000 (GIBCO). Las células se homogenizaron en buffer A enfriado en hielo y se centrifugaron a 4 °C, 14.000 x g durante 10 minutos. El sobrenadante se aisló para proporcionar la solución de proteína recombinante humana PDE5.

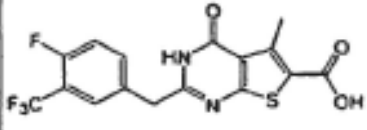
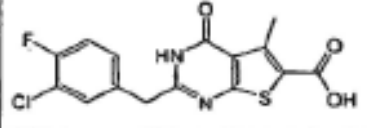
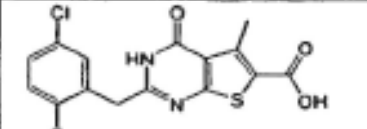
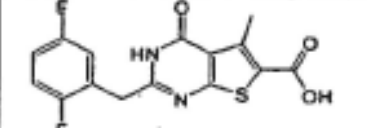
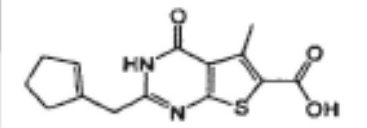
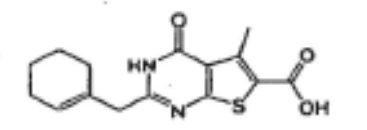
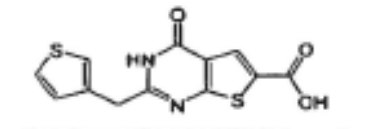
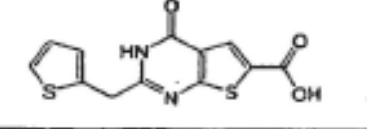
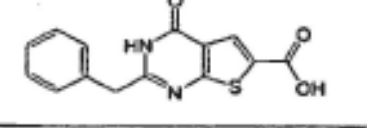
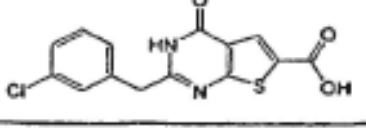
20 2) Medición de actividad inhibidora de PDE5

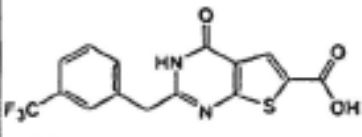
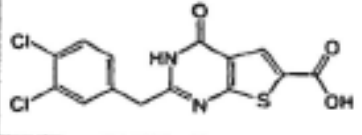
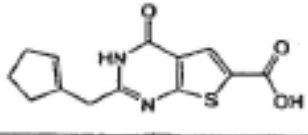
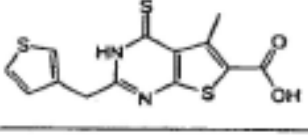
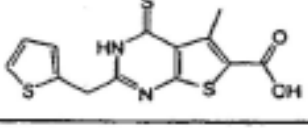
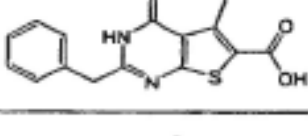
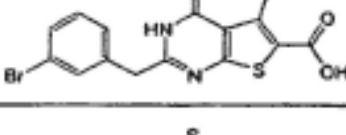
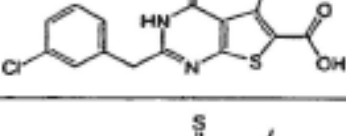
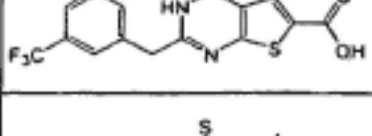
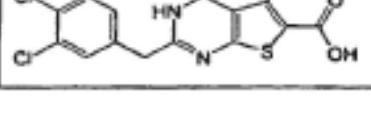
Por un método similar a la medición de la actividad inhibidora de la PDE9, se midió la actividad de inhibición de PDE5 de los compuestos de ensayo, su inhibición se calculó y se determinó el valor IC₅₀ para PDE5 de cada uno de los compuestos. Los resultados se muestran la siguiente Tabla A, juntamente con los valores de IC₅₀ contra la PDE9.

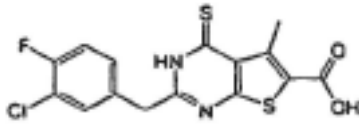
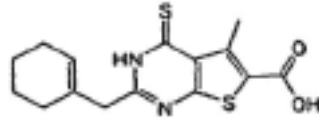
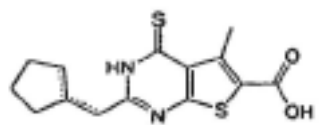
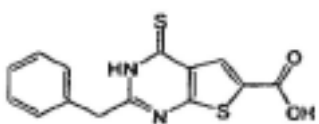
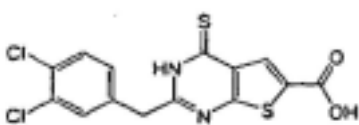
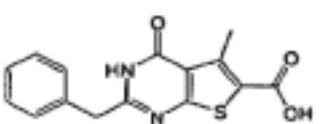
25

Tabla A

Compuesto	Fórmula estructural	Actividad inhibidora (valor IC50:nmol/L)	
		PDE 9	PDE5
Ejemplo 1		22	17,784
Ejemplo 2		40	21,116
Ejemplo 3		34	6,897
Ejemplo 10		30	6,767
Ejemplo 12		24	4,430
Ejemplo 22		34	22,159
Ejemplo 36		38	915
Ejemplo 40		46	20,008

Ejemplo 49		44	18,903
Ejemplo 52		38	3,417
Ejemplo 53		22	5,712
Ejemplo 57		42	19,834
Ejemplo 65		28	8,591
Ejemplo 66		54	1,638
Ejemplo 101		14	34,879
Ejemplo 102		15	41,232
Ejemplo 103		19	34,389
Ejemplo 104		10	15,819

Ejemplo 105		15	30,222
Ejemplo 106		9	2,282
Ejemplo 107		22	12,065
Ejemplo 108		9	1,636
Ejemplo 109		31	1,541
Ejemplo 110		13	642
Ejemplo 111		11	712
Ejemplo 112		5	1,112
Ejemplo 113		6	3,507
Ejemplo 114		4	73

Ejemplo 115		7	495
Ejemplo 116		48	70
Ejemplo 117		24	843
Ejemplo 118		11	8,874
Ejemplo 119		5	721
Compuesto A		35	10,045

(3) Investigación de actividad inhibidora de PDDE9 sobre el modelo de disuria patológica

5 Cobayos hembra de cepa Hartley de tres a cuatro semanas (Nippon SLC) se sometieron a laparotomía bajo anestesia con pentobarbital (30 mg/kg i.p) y se colocó un tubo de polietileno de 1,4 mm de ancho y 2,0 mm en el diámetro interior en la uretra de cada cobayo en el lado distal a 1 - 2 mm del cuello de la vejiga. Después de cerrar la incisión, los cobayos se criaron durante al menos 3 semanas para proporcionar un modelo de obstrucción uretral con los cobayos en los que se indujeron el aumento de la presión intravesical no va acompañado de vaciamiento (sin

10 El modelo se cateterizó bajo anestesia con uretano (1 g/kg i.p) en el vértice de la vejiga urinaria y la vena yugular derecha para cistometrografía y administración intravenosa, respectivamente. El otro extremo del catéter vesical se conectó a un transductor de presión y la bomba de infusión a través de una llave de tres vías. Por medio de la bomba de infusión, se infundió solución salina fisiológica continuamente en la vejiga a una velocidad de 0,4 ml/min para inducir el reflejo de micción. Inmediatamente después de inducir el reflejo de micción, se detuvo la infusión de solución salina fisiológica en la vejiga. Se midió la presión intravesical en el momento en que se produjo la micción con el transductor de presión y el cistometrograma se registró con el registrador de pluma. La orina evacuada se recolectó con un plato de pesado tipo desechable para medir su peso. Además, la solución salina fisiológica que permaneció en la vejiga se aspiró con la jeringa a través del catéter vesical para medir el volumen de orina residual. Múltiples ciclos de operación (normalmente 4 veces) de suspensión de la infusión de solución salina fisiológica cuando se indujo el reflejo de micción y continuación de la infusión después de aproximadamente 1 minuto para inducir el próximo reflejo de micción, se repitieron para estabilizar la respuesta de vaciado.

20 A partir de este momento, las soluciones del compuesto (solución del compuesto en agua destilada a una concentración de 3 mg/ml se diluyó con solución salina fisiológica a 1, 0,3 o 0,1 mg/ml) o solución salina fisiológica, de un volumen de 10 ml/kg, se administró por vía intravenosa para el modelo durante 4 minutos, durante los cuales se repitieron las operaciones cíclicas desde la iniciación de la administración a 30 minutos después de la administración, para medir la presión intravesical, volumen de orina vaciado y el volumen de orina residual. También

se midió la frecuencia de la contracción no miccional producido durante las operaciones. Los respectivos valores medios de la frecuencia de la contracción no miccional y el volumen de orina residual en el experimento utilizando varios cobayos se muestran en la siguiente Tabla B.

Tabla B

Compuesto	Dosis (i.v., mg/kg)	Frecuencia de contracción sin micción (recuento/min)			Volumen de orina residual (mL)		
		preadminis- tración	posadmi- nistración	cambio cuan- titativo	preadminis- tración	posadmi- nistración	cambio cuan- titativo
Solución fisiológica	—	1.10	1.08	-0.02	1.44	1.43	-0.01
Ejemplo 2	1	0.91	0.47	-0.44	1.27	1.23	-0.04
	10	0.91	0.78	-0.13	1.27	1.02	-0.25
Ejemplo 10	0.3	1.16	0.80	-0.36	0.95	1.08	+0.13
	3	1.16	0.49	-0.67	0.95	1.11	+0.16
	10	1.16	0.60	-0.56	0.95	0.95	0.00
Ejemplo 36	1	0.96	0.79	-0.17	0.82	0.86	+0.04
	3	1.16	0.77	-0.39	1.33	1.03	-0.30
	10	1.11	0.64	-0.47	1.06	0.64	-0.42
Ejemplo 104	0.3	1.08	0.55	-0.53	1.54	1.02	-0.52
	3	1.44	0.78	-0.66	1.37	0.88	-0.49
	10	1.57	0.83	-0.74	1.68	0.62	-1.06
Ejemplo 112	0.3	1.12	1.02	-0.10	1.02	0.91	-0.11
	3	1.12	0.76	-0.36	1.02	0.27	-0.75
	10	1.12	0.59	-0.53	1.02	0.48	-0.54

5 Como se muestra en la Tabla B anterior, los compuestos de la presente invención también exhiben acción reductora de la orina residual significativa.

10 Por lo tanto los derivados de tienopirimidina representados por la fórmula (1) de la presente invención y el Compuesto A, o sus sales se pueden administrar como inhibidor de la PDE9 o inhibidor PDE9 que exhibe al mismo tiempo ligera actividad inhibidora de PED5, para la terapia o el tratamiento de enfermedades asociadas con PDE9 de los seres humanos y otros mamíferos, por vía oral o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, inyección intravenosa, administración rectal, administración percutánea y similares).

15 Los fármacos de la presente invención se pueden formular y junto con excipientes no tóxicos, cualquier forma de preparación tales como sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula dura, cápsula blanda, gránulo, polvo, gránulo fino, píldora, pastilla y similares): semisólida (por ejemplo, supositorio, ungüento y similares); o líquida (por ejemplo, inyección, emulsión, suspensión, loción, spray y similares). Como excipiente no tóxico útil para tal formulación, se pueden mencionar por ejemplo, almidón, gelatina, glucosa, lactosa, fructosa, maltosa, carbonato de magnesio, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, goma arábiga, polietilenglicol, éster alquílico de ácido p-hidroxibenzoico, jarabe, etanol, propilenglicol, vaselina, carbocera, glicerina, cloruro de sodio, sulfato de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico y similares. Estas formulaciones también pueden contener otros fármacos terapéuticamente útiles.

20 El contenido de un compuesto de la fórmula (IA) en estas formulaciones difiere de acuerdo con la forma de preparación y vía de administración, aunque en general puede estar presente en una concentración de 0,1 - 50% en peso en formas sólidas y semisólidas, y de 0,05 - 10% en peso, en forma líquida.

- La dosis de un compuesto de la fórmula (IA) es variable en un amplio rango de acuerdo con la clase de animales de sangre caliente incluyendo el ser humano por tratar, tipo de enfermedad implicada, vía de administración, gravedad de los síntomas, diagnóstico del médico y similares. Mientras que, generalmente puede estar dentro de un rango de 0,01-5 mg/kg por día, con preferencia 0,02-2 mg/kg por día, es obviamente posible administrar dosis menores que el límite inferior anterior o mayor que el límite superior anterior, por ejemplo, de acuerdo con los síntomas de cada paciente y el diagnóstico del médico. La dosis se puede administrar una vez al día o en forma dividida una pluralidad de veces por día.
- 5 Ejemplos
- De ahora en más, la presente invención se explica con mayores detalles, haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos de producción y Ejemplos de formulación, entendiéndose que la invención no está limitada a aquellos ejemplos.
- 10 Ejemplo de producción 1
- 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo
- 15 515 miligramos de 5-amino-3-metiltiofen-2,4-di-carboxilato de dietilo y 296 mg de 3-tiofenacetitrilo se añadieron a 8 mL de solución 4 N de cloruro de hidrógeno-dioxano y se agitaron durante 10 horas. Después de ello, la mezcla de reacción líquida se vertió en hielo y su pH se ajustó a 8 - 9 con amoníaco acuoso al 25%. Después de ello, los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron primero con agua y luego con hexano. Los cristales crudos se recristalizaron en una mezcla líquida de N,N-dimetilformamida y ciclohexano, para proporcionar 397 mg del compuesto del título.
- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,81 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,0-7,6 (3H, m), 12,74 (1H, br s)
- MS (m/z): 334 (M^+)
- Los compuestos de los Ejemplos de producción 2 - 20 se prepararon de una manera similar al Ejemplo de producción 1.
- 25 Ejemplo de producción 2
- 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo
- RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,81 (3H, s).
- MS (m/z): 334 (M^+)
- Ejemplo de producción 3
- 30 2-(5-clorotiopen-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo
- RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,81 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,91 (1H, d, J = 3,9Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,9Hz), 12,79 (1H, br s)
- MS (m/z): 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+)
- Ejemplo de producción 4
- 35 5-metil-2-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo
- RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,32 (3H, d, J = 0,8Hz), 2,82 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,37 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 0,8Hz), 12,85 (1H, br s)
- MS (m/z): 349 (M^+)
- Ejemplo de producción 5
- 40 2-(3-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo
- RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,82 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,1-7,5 (4H, m), 12,80 (1H, br s)
- MS (m/z): 346 (M^+)

Ejemplo de producción 6

2-(3-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,81 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,0-7,5 (4H, m), 12,77 (1H, br s)

5 Ejemplo de producción 7

2-(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,81 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,45 (1H, s), 12,77 (1H, br s)MS (m/z): 364 ($M^+ + 2$), 362 (M^+)

10 Ejemplo de producción 8

2-(2,3-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,83 (3H, s), 4,21 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,3-7,7 (3H, m), 12,81 (1H, br s)MS (m/z): 398 ($M^+ + 2$), 396 (M^+)

15 Ejemplo de producción 9

2-(2,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,82 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,3-7,7 (3H, m), 12,82 (1H, br s)MS (m/z): 398 ($M^+ + 2$), 396 (M^+)

20 Ejemplo de producción 10

2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,81 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,3-7,7 (3H, m), 12,77 (1H, br s)MS (m/z): 398 ($M^+ + 2$), 396 (M^+)

25 Ejemplo de producción 11

2-(3-bromobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,81 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,7 (4H, m), 12,76 (1H, br s)MS (m/z): 408 ($M^+ + 2$), 406 (M^+)

30 Ejemplo de producción 12

2-(4-bromobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,80 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,6 (4H, m), 12,76 (1H, br s)MS (m/z): 408 ($M^+ + 2$), 406 (M^+)

35 Ejemplo de producción 13

5-metil-2-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,28 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,0-7,3 (4H, m), 12,75 (1H, br s)MS (m/z): 342 (M^+)

40

Ejemplo de producción 14

5-metil-2-(4-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,26 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,13-7,23 (4H, AB, J = 7,7Hz), 12,74 (1H, br s)5 MS (m/z): 342 (M^+)

Ejemplo de producción 15

5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,82 (3H, s), 4,24 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,4-7,8 (4H, m), 12,83 (1H, br s)10 MS (m/z): 396 (M^+)

Ejemplo de producción 16

5-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,81 (3H, s), 4,09 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,2Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,76 (1H, s), 12,80 (1H, br s)15 MS (m/z): 396 (M^+)

Ejemplo de producción 17

5-metil-4-oxo-2-(4-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,81 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,58-7,70 (4H, AB, J = 8,1Hz), 12,82 (1H, br s)20 MS (m/z): 396 (M^+)

Ejemplo de producción 18

2-(ciclopent-1-enilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,7-1,9 (2H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,41 (2H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,2Hz), 5,47 (1H, d, J = 1,5Hz), 12,56 (1H, br s)25 MS (m/z): 318 (M^+)

Ejemplo de producción 19

2-ciclopentilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,1-1,3 (2H, m), 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,4-1,9 (6H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,61 (2H, d, J = 7,3Hz), 2,81 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 12,50 (1H, br s)30 MS (m/z): 320 (M^+)

Ejemplo de producción 20

2-ciclohexilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,9-1,3 (5H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,5-1,9 (6H, m), 2,81 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 7,1Hz), 12,48 (1H, br s)35 MS (m/z): 334 (M^+)

Ejemplo de producción 21

2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1,15 g de 2-clorometil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo, 745 mg de terc-butoxicarbonilpiperazina, 20 mL de etilenglicol y 400 mg de trietilamina se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de ello, se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con cloroformo, secado sobre sulfato de magnesio anhidro y eliminación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó en

40

cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo:hexano = 2:1:1) para proporcionar 1,36 g (78%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,47 (9H, s), 2,55 (4H, t, J = 4,8Hz), 2,94 (3H, s), 3,51 (4H, t, J = 4,8Hz), 3,58 (2H, s), 4,37 (2H, q, J = 7,3Hz)

5 MS (m/z): 436 (M^+), 129 (base)

Ejemplo de producción 22

3-bencil-2,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxilato de etilo

10 Una mezcla de 252 mg de 2,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo, 138 mg de carbonato de potasio, 15 mL de acetonitrilo y 1 mL de cloruro de bencilo se calentó a reflujo durante la noche. Después de condensar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para proporcionar 153 mg (45%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,54 (3H, s), 2,96 (3H, s), 4,37 (2H, q, J = 6,9Hz), 5,35 (2H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,4 (3H, m)

MS (m/z): 342 (M^+), 91 (base)

15 Ejemplo de producción 23

2-(3,4-diclorobencil)-3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de 100 mg de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo, 40 mg de carbonato de potasio, 10 mL de acetonitrilo y 40 mg de yoduro de metilo se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de condensar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para proporcionar 60 mg (58%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,92 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,88 (3H, t, J = 6,9Hz), 4,15 (2H, s), 4,37 (2H, q, J = 6,9Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4Hz)

MS (m/z): 412 ($\text{M}^+ + 2$), 410 (M^+), 159 (base)

Ejemplo de producción 24

25 5-amino-4-etoxicarbonil-3-metil-2-tiofenacetato de butilo

30 Una mezcla de 1,72 g de 4-oxopentanoato de butilo, 352 mg de azufre, 1,13 g de cianoacetato de etilo, 5 mL de etanol y 1 mL de dietilamina se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloroformo a la mezcla de reacción, seguido por lavado con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, secado obre sulfato de magnesio anhidro y eliminación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 1,20 g (40,1%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,9-1,0 (3H, m), 1,3-1,5 (5H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,5-2,6 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m)

MS (m/z): 299 (M^+), 198 (base)

35 Ejemplo de producción 25

2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-acetato de butilo

40 Una mezcla de 900 mg de 5-amino-4-etoxicarbonil-3-metil-2-tiofenacetato de butilo, 558 mg de (3,4-diclorofenil)acetonitrilo y 20 mL de solución de ácido clorhídrico 4 N / 1,4-dioxano se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción, seguido por neutralización con amoníaco acuoso al 25%, extracción con cloroformo, secado sobre sulfato de magnesio anhidro y eliminación del disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1) para proporcionar 500 mg (38%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,5-1,0 (3H, m), 1,3-1,5 (2H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 2,58 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,01 (2H, s), 4,1-4,2 (2H, m), 7,2-7,4 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,3Hz), 12,35 (1H, s)

45 MS (m/z): 440 ($\text{M}^+ + 2$), 438 (M^+)

Ejemplo de producción 26

5-amino-4-etoxicarbonil-3-metil-2-tiofenpropionato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 24.

MS (m/z): 285 (M^+)

5 Ejemplo de producción 27

2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-6-tieno[2,3-d]pirimidin-6-propionato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 25.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,39 (3H, s), 2,59 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,94 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,7 (3H, m), 12,43 (1H, br s)

10 MS (m/z): 426 ($M^+ + 2$), 424 (M^+)

Ejemplo de producción 28

5-amino-4-etoxicarbonil-3-metil-2-tiofenbutirato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 24.

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,1-1,4 (6H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,2-2,4 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,5Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 4,2-4,4 (2H, m), 5,91 (2H, br s)

MS (m/z): 299 (M^+)

Ejemplo de producción 29

2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-butirato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 25.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,17 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,7-1,9 (2H, m), 2,34 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,37 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,5Hz), 3,94 (2H, s),

MS (m/z): 440 ($M^+ + 2$), 438 (M^+)

Ejemplo de producción 30

5-amino-3-trifluorometiltiofen-2,4-di-carboxilato de dietilo

25 El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 24.

MS (m/z): 311 (M^+)

Ejemplo de producción 31

2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-5-trifluorometil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 25.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,04 (2H, s), 4,36 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,3-7,7 (3H, m), 13,05 (1H, br s)

MS (m/z): 452 ($M^+ + 2$), 450 (M^+)

Ejemplo de producción 32

5-amino-3-metoximetiltiofen-2,4-dicarboxilato de 4-etil-2-metilo

35 El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 24.

MS (m/z): 273 (M^+)

Ejemplo de producción 33

2-(3,4-diclorobencil)-5-metoximetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 25.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,58 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,90 (3H, s),

5 MS (m/z): 414 ($M^+ + 2$), 412 (M^+)

Los compuestos de los Ejemplos de producción 34 - 79 se sintetizaron de la misma manera que el Ejemplo de producción 1.

Ejemplo de producción 34

5-metil-2-(2-naftil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

10 MS (m/z): 364 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 35

2-(2-metoxicarbonilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,82 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,34 (2H, s), 7,3-7,5 (2H, m), 7,58 (1H, dt, J = 1,5, 7,7Hz), 7,89 (1H, dd, J = 1,5, 7,7Hz), 11,27 (1H, br s)

15 MS (m/z): 386 (M^+), 354 (base)

Ejemplo de producción 36

5-metil-4-oxo-2-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,83 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 6,9Hz), 4,44 (2H, s), 7,6-7,9 (2H, m), 8,1-8,3 (1H, m), 8,72 (1H, d, J = 4,6Hz), 12,89 (1H, br s)

20 MS (m/z): 329 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 37

2-benzhidril-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,81 (3H, s), 4,30 (2H, q, J = 6,9Hz), 5,52 (1H, s), 7,2-7,4 (10H, m), 12,87 (1H, br s)

25 MS (m/z): 404 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 38

2-(3-bromo-4-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 6,9Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,33 (1H, dd, J = 2,1, 8,5Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,1Hz), 12,72 (1H, br s)

30 MS (m/z): 438 ($M^+ + 2$), 436 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 39

2-(2-cloro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,82 (3H, s), 4,27 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,72 (2H, d, J = 1,5Hz), 7,91 (1H, s), 12,84 (1H, s)

35 MS (m/z): 432 ($M^+ + 2$), 430 (M^+), 395 (base)

Ejemplo de producción 40

2-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,82 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,6-7,8 (2H, m), 12,83 (1H, br s)

40 MS (m/z): 414 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 41

2-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,82 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,45 (1H, t, J = 9,1Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 7,9 (1H, dd, J = 1,9, 6,6Hz), 12,80 (1H, br s)5 MS (m/z): 414 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 42

2-(3-cloro-2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,82 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,21 (1H, dt, J = 1,0, 7,9Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 12,77 (1H, br s)10 MS (m/z): 382 ($M^+ + 2$), 380 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 43

2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,80 (1H, s), 3,98 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,5-7,7 (1H, m), 12,75 (1H, br s)15 MS (m/z): 382 ($M^+ + 2$), 380 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 44

2-(5-cloro-2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,82 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 6,9Hz), 7,26 (1H, t, J = 9,1Hz), 7,3-7,5 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 2,7, 6,2Hz)20 MS (m/z): 382 ($M^+ + 2$), 382 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 45

2-bencil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,99 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,4 (5H, m), 7,92 (1H, s), 12,92 (1H, br s)25 MS (m/z): 314 (M^+), 91 (base)

Ejemplo de producción 46

2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,03 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,36 (1H, dd, J = 1,9, 8,3Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,66 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,92 (1H, s), 12,89 (1H, br s)30 MS (m/z) = 384 ($M^+ + 2$), 382 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 47

5-metil-2-(2-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,30 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,0-7,2 (4H, m), 12,73 (1H, s)35 MS (m/z): 342 (M^+)

Ejemplo de producción 48

2-(3-benciloxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 5,06 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,2-7,3 (7H, m), 12,63 (1H, s)40 MS (m/z): 434 (M^+)

Ejemplo de producción 49

2-(4-etilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,15 (3H, t, J = 7,7Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,57 (2H, q, J = 7,7Hz), 2,81 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 12,76 (1H, br s)5 MS (m/z): 356 (M^+)

Ejemplo de producción 50

2-(4-isopropilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,17 (6H, d, J = 7,0Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,80 (3H, s), 2,84 (1H, sep, J = 7,0Hz), 3,91 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,3Hz), 12,77 (1H, s)10 MS (m/z): 370 (M^+)

Ejemplo de producción 51

2-{3,5-bis(trifluorometil)bencil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,80 (3H, s), 4,23 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,1Hz), 8,01 (1H, s), 8,11 (2H, s), 12,81 (1H, s)15 MS (m/z): 464 (M^+)

Ejemplo de producción 52

2-(3,4-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,81 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,0Hz), 7,1-7,5 (3H, m), 12,76 (1H, s)20 MS (m/z): 364 (M^+)

Ejemplo de producción 53

2-(2,5-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 4,06 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,1-7,4 (3H, m), 12,82 (1H, br s)25 MS (m/z): 364 (M^+)

Ejemplo de producción 54

5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,3-7,5 (4H, m), 12,89 (1H, br s)30 MS (m/z): 412 (M^+)

Ejemplo de producción 55

5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-il)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,86 (3H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,72 (1H, dd, J = 3,1, 5,0Hz), 7,8-7,9 (1H, m), 8,6-8,7 (1H, m), 12,71 (1H, s)35 MS (m/z): 320 (M^+)

Ejemplo de producción 56

2-(4-hidroxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,80 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5Hz), 9,32 (1H, s), 12,70 (1H, s)40 MS (m/z): 344 (M^+)

Ejemplo de producción 57

2-(5-bromo-2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 12,68 (1H, br s)

5 MS (m/z): 438 ($M^+ + 2$), 436 (M^+)

Ejemplo de producción 58

2-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,81 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,0-7,7 (3H, m), 12,79 (1H, br s)

10 MS (m/z): 414 (M^+)

Ejemplo de producción 59

2-(2-etoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,18 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 3,94 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 6,9Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 12,74 (1H, br s).

15 MS (m/z): 372 (M^+)

Ejemplo de producción 60

5-metil-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,87 (3H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,0Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 8,1-8,2 (2H, m), 12,80 (1H, s)

20 MS (m/z): 314 (M^+)

Ejemplo de producción 61

5-metil-4-oxo-2-fenoxi-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,80 (3H, s), 4,26 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,2-7,6 (5H, m), 13,03 (1H, s)

MS (m/z): 330 (M^+)

25 Ejemplo de producción 62

2-(4-butoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,92 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,41 (2H, sex, J = 6,9Hz), 1,67 (2H, quin, J = 6,9Hz), 2,80 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,9Hz), 4,29 (2H, q, J = 7,0Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,4Hz), 12,73 (1H, s)

30 MS (m/z): 400 (M^+)

Ejemplo de producción 63

2-(4-ter-butilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,25 (9H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 2,80 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,1Hz), 12,76 (1H, br s)

35 MS (m/z): 384 (M^+)

Ejemplo de producción 64

2-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,81 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,76 (1H, s), 12,77 (1H, br s)

40 MS (m/z): 414 (M^+)

Ejemplo de producción 65

2-(2,4-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 4,09 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,87 (1H, br s)

5 MS (m/z): 364 (M^+)

Ejemplo de producción 66

2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 4,19 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 12,89 (1H, br s)

10 MS (m/z): 380 (M^+)

Ejemplo de producción 67

2-(2,6-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,81 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 6,9Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,77 (1H, br s)

15 MS (m/z): 364 (M^+)

Ejemplo de producción 68

5-metil-4-oxo-2-fenilamino-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,71 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,5-7,6 (3H, m)

20 MS (m/z): 329 (M^+)

Ejemplo de producción 69

5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometiltiobencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,83 (3H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,33 (2H, s), 7,4-7,6 (4H, m), 12,82 (1H, s)

25 MS (m/z): 428 (M^+)

Ejemplo de producción 70

5-metil-4-oxo-2-(2,3,5-trifluorobencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,82 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,1-7,3 (1H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 12,82 (1H, s)

30 MS (m/z): 382 (M^+)

Ejemplo de producción 71

5-metil-4-oxo-2-(4-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,81 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,9Hz), 12,79 (1H, br s)

35 MS (m/z): 412 (M^+)

Ejemplo de producción 72

5-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,81 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,2-7,5 (4H, m)

MS (m/z): 412 (M^+)

40

Ejemplo de producción 73

2-(2-benciloxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,86 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,29 (2H, q J = 7,3 Hz), 5,06 (2H, s), 7,2-7,3 (9H, m), 12,62 (1H, br s)

5 MS (m/z): 434 (M^+)

Ejemplo de producción 74

5-metil-2-(4-metiltiobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,45 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,2-7,4 (4H, m)

10 MS (m/z): 374 (M^+)

Ejemplo de producción 75

2-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4--dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,83 (3H, s), 4,26 (2H, s), 4,29 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 12,83 (1H, s)

15 MS (m/z): 414 (M^+)

Ejemplo de producción 76

2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,01 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,4 (4H, m), 7,92 (1H, s), 12,91 (1H, br s)

20 MS (m/z): 348 (M^+)

Ejemplo de producción 77

4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,01 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,92 (1H, s), 12,91 (1H, br s)

25 MS (m/z): 320 (M^+)

Ejemplo de producción 78

2-(ciclopent-1-enilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,83 (2H, quin, J = 7,5Hz), 2,2-2,3 (4H, m), 3,44 (2H, s), 4,33 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,4-5,5 (1H, m), 7,92 (1H, s), 12,70 (1H, br s)

30 MS (m/z): 304 (M^+)

Ejemplo de producción 79

4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,12 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,5-7,6 (4H, m), 7,92 (1H, s), 12,91 (1H, br s)

35 MS (m/z): 382 (M^+)

Ejemplo de producción 80

4-cloro-2-(3,4-diclorobencil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

40 Tres (3,00) g de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo y 37 mL de oxiclورو de fósforo se mezclaron y se añadieron 1,4 mL de N,N-dimetilanilina, seguido por agitación a 90° durante 4 horas. El líquido de reacción se vertió en hielo y se agitó durante 3 horas y los cristales precipitados se

recuperaron por filtración y se lavaron con agua. Secando los cristales bajo aireación, se obtuvieron 3,05 g del compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,02 (3H, s), 4,26 (2H, s), 4,41 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,9, 8,1Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,9Hz)

5 MS (m/z): 416 ($M^+ + 2$), 414 (M^+), 159 (base)

Ejemplo de producción 81

2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4,5-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

10 Una mezcla de 1,23 g de 4-cloro-2-(3,4-diclorobencil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo, 594 mg de tiourea y 50 mL de etanol se agitó a temperatura ambiente durante 35 horas. Luego se añadieron 50 mL de agua, seguido por agitación durante 30 minutos. Se recuperaron los cristales por filtración y se lavaron con agua. Secando los mismos bajo aireación, se obtuvieron 1,15 g del compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,06 (3H, s), 4,13 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2,1, 8,3Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,1Hz), 14,00 (1H, br s)

MS (m/z): 414 ($M^+ + 2$), 412 (M^+), 383 (base)

15 Ejemplo de producción 82

2-(3-bromobencil)-4-cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,02 (3H, s), 4,28 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m)

20 MS (m/z): 426 ($M^+ + 2$), 424 (M^+), 169 (base)

Ejemplo de producción 83

2-(3-bromobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,07 (3H, s)

25 MS (m/z): 424 ($M^+ + 2$), 422 (M^+), 395 (base)

Ejemplo de producción 84

4-cloro-5-metil-2-(tiofen-2-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,02 (3H, s), 4,41 (2H, q, J = 7,1Hz), 4,52 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 3,5, 5,0Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 1,3, 5,0Hz)

MS (m/z): 352 (M^+), 97 (base)

Ejemplo de producción 85

5-metil-2-(tiofen-2-ilmetil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,07 (3H, s), 4,32 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 6,99 (1H, dd, J = 3,5, 5,0Hz), 7,05 (1H, dd, J = 1,2, 3,5Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,2, 5,0Hz), 14,05 (1H, br s)

MS (m/z): 350 (M^+), 97 (base)

Ejemplo de producción 86

4-cloro-5-metil-2-(tiofen-3-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,02 (3H, s), 4,34 (2H, s), 4,41 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,13 (1H, dd, J = 1,2, 5,0Hz), 7,1-7,3 (2H, m)

MS (m/z): 354 ($M^+ + 2$), 352 (M^+), 97 (base)

Ejemplo de producción 87

5-metil-2-(tiofen-3-ilmetil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 6,9Hz), 3,07 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 6,9Hz), 7,10 (1H, dd, J = 1,2, 5,0Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 13,99 (1H, br s)

MS (m/z): 350 (M^+), 97 (base)

Ejemplo de producción 88

4-cloro-2-(ciclohex-1-enilmetil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

15 El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,5-1,7 (4H, m), 1,9-2,1 (4H, m), 3,03 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,41 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,4-5,5 (1H, m)

MS (m/z): 352 ($M^+ + 2$), 350 (M^+), 308 (base)

Ejemplo de producción 89

20 2-(ciclohex-1-enilmetil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,31 (3H, t, J = 6,9Hz), 1,4-1,7 (4H, m), 1,8-2,1 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,39 (2H, s), 4,32 (2H, q, J = 7,1Hz), 5,4-5,6 (1H, m), 13,77 (1H, br s)

MS (m/z): 348 (M^+ , base)

25 Ejemplo de producción 90

2-bencil-4-cloro-5-metiltieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,01 (3H, s), 4,32 (2H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,1-7,5 (5H, m)

MS (m/z): 345 (M^+), 91 (base)

30 Ejemplo de producción 91

2-bencil-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 6,9Hz), 3,06 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 6,9Hz), 7,2-7,4 (5H, m), 14,03 (1H, br s)

35 MS (m/z): 344 (M^+), 315 (base)

Ejemplo de producción 92

4-cloro-2-(3-clorobencil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,02 (3H, s), 4,29 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m)

MS (m/z): 380 (M^+), 125 (base)

Ejemplo de producción 93

2-(3-clorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,06 (3H, s), 4,13 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,5 (4H, m), 14,02 (1H, br s)

MS (m/z): 380 ($M^+ + 2$), 378 (M^+), 349 (base)

Ejemplo de producción 94

4-cloro-2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

15 El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,02 (3H, s), 4,26 (2H, s), 4,41 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,7Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 2,3, 6,9Hz)

MS (m/z): 400 ($M^+ + 2$), 398 (M^+), 143 (base)

Ejemplo de producción 95

20 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,06 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,5-7,7 (1H, m), 14,00 (1H, br s)

MS (m/z): 398 ($M^+ + 2$), 396 (M^+), 367 (base)

25 Ejemplo de producción 96

4-cloro-5-metil-2-(3-trifluorometilbencil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,41 (3H, t, J = 7,3Hz), 3,02 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,3-7,6 (3H, m), 7,67 (1H, s)

30 MS (m/z): 414 (M^+), 159 (base)

Ejemplo de producción 97

5-metil-4-tioxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J = 7,1Hz), 3,06 (3H, s), 4,23 (2H, s), 4,31 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,78 (1H, s), 14,05 (1H, br s)

MS (m/z): 412 (M^+), 383 (base)

Ejemplo de producción 98

4-cloro-2-(3,4-diclorobencil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (3H, t, J = 7,3Hz), 4,29 (2H, s), 4,44 (2H, q, J = 7,3Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,9Hz), 8,05 (1H, s)

MS (m/z): 401 ($\text{M}^+ + 1$), 159 (base)

Ejemplo de producción 99

2-(3,4-diclorobencil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

10 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,16 (2H, s), 4,33 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,37 (1H, dd, J = 1,9, 8,3Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,9Hz), 8,06 (1H, s), 14,27 (1H, br s)

MS (m/z): 400 ($\text{M}^+ + 2$), 398 (M^+ , base)

Ejemplo de producción 100

2-bencil-4-clorotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

15 El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 80.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,42 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,35 (2H, s), 4,43 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,5 (5H, m), 8,04 (1H, s)

MS (m/z): 331 (M^+), 91 (base)

Ejemplo de producción 101

2-bencil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

20 El compuesto del título se obtuvo de una manera similar al Ejemplo de producción 81.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,32 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,13 (2H, s), 4,34 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,2-7,4 (5H, m), 8,06 (1H, s), 14,30 (1H, br s)

MS (m/z): 330 (M^+ , base)

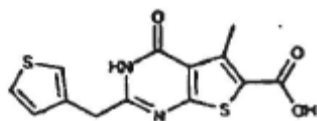
Ejemplo de producción 102

25 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo

30 El compuesto del Ejemplo de producción 93 se preparó por medio de un método diferente de la siguiente manera. Una mezcla de 5,007 g de 2-3(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo, 4,913 g de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difofetan-2,4-disulfuro y 125 mL de dioxano se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Cinco (5) mL de agua y 24,2 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio se añadieron al líquido de reacción y se agitaron. Otros 100 mL de agua se añadieron y se enfriaron con hielo, tras lo cual los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron con agua. Secando los cristales bajo aireación, se obtuvieron 5,415 g del compuesto del título.

Ejemplo 1

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



35 Una mezcla de 379 mg de 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 1, 3,4 mL de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y 2,2 mL de etanol se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se vertió en hielo, se volvió ácido con ácido clorhídrico diluido y los cristales precipitados se recuperaron por filtración. Tras lavar con agua, los cristales se

secaron por calentamiento a presión reducida, para proporcionar 320 mg de ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

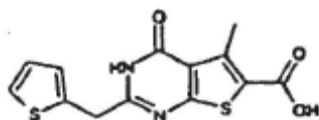
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,96 (2H, s), 7,0-7,6 (3H, m), 12,69 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 306 (M^+)

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 2 - 68 se sintetizaron de la misma manera que el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



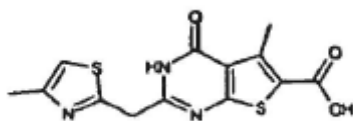
- 10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 2, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,9-7,5 (3H, m), 12,75 (1H, br s), 13,35 (1H, br s)

MS (m/z): 306 (M^+)

Ejemplo 3

Ácido 2-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



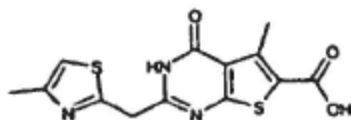
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 3, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 3,9Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,9Hz), 12,74 (1H, br s), 13,37 (1H, br s)

- 20 MS (m/z): 342 ($M^+ + 2$), 340 (M^+)

Ejemplo 4

Ácido 5-metil-2-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



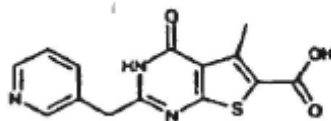
- 25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 4, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,32 (3H, d, J = 0,8Hz), 2,81 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 0,8Hz), 12,80 (1H, br s), 13,37 (1H, br s)

MS (m/z): 321 (M^+)

Ejemplo 5

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]piridin-6-carboxílico

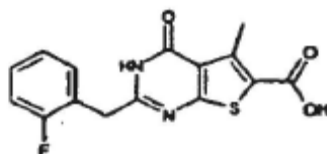


- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(piridin-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 36, de la misma manera que el Ejemplo 1.

MS (m/z): 301 (M^+), 257 (base)

Ejemplo 6

Ácido 2-(2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



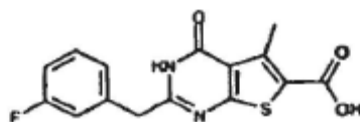
- 10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 5, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H s), 4,04 (2H, s), 7,1-7,5 (4H, m), 12,74 (1H, br s), 13,35 (1H, br s)

MS (m/z): 318 (M^+)

15 Ejemplo 7

Ácido 2-(3-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



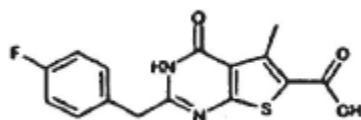
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 6, en la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,0-7,5 (4H, m), 12,74 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 318 (M^+)

Ejemplo 8

Ácido 2-(4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



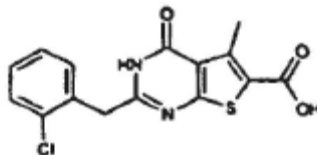
- 25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 6, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 3,95 (2H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 12,72 (1H, s)

MS (m/z): 318 (M^+ , base)

Ejemplo 9

Ácido 2-(2-clorobencil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



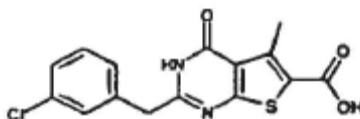
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 7, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,3-7,5 (4H, m), 12,76 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

MS (m/z): 336 ($M^+ + 2$), 334 (M^+)

Ejemplo 10-a)

- 10 Ácido 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



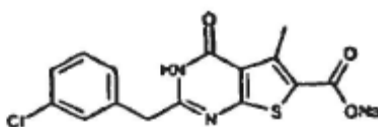
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 7, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,98 (2H, s), 7,2-7,4 (3H, m), 7,45 (1H, s), 12,72 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

- 15 MS (m/z): 336 ($M^+ + 2$), 334 (M^+)

Ejemplo 10-b)

Sal sódica de ácido 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

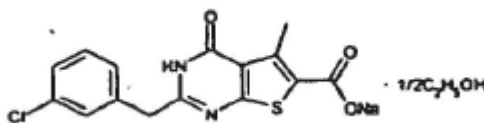


Se obtuvo sal sódica del compuesto que se sintetizó en el Ejemplo 10-a) anterior.

- 20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,73 (3H, s), 3,92 (2H, s), 7,2-7,4 (3H, m), 7,44 (1H, s), 12,34 (1H, br s)

Ejemplo 10-c)

Sal sódica · semietanolato de ácido 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



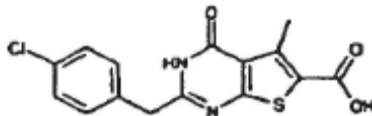
Se obtuvo el producto de sal sódica · semietanolato del compuesto que se sintetizó en el Ejemplo 10-a) anterior.

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,06 (1,5H, t, J = 7,0Hz), 2,73 (3H, s), 3,44 (1H, q, J = 6,9Hz), 3,92 (2H, s), 4,34 (0,5H, br s), 7,2-7,4 (3H, m), 7,44 (1H, s), 12,32 (1H, br s)

(La parte subrayada es el pico atribuible al etanol.)

Ejemplo 11

Ácido 2-(4-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



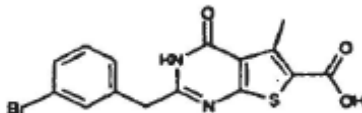
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de modo similar al Ejemplo de producción 7, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,96 (2H, s), 7,3-7,5 (4H, m), 12,71 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 336 ($M^+ + 2$), 334 (M^+)

Ejemplo 12

- 10 Ácido 2-(3-bromobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



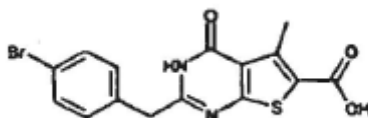
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-bromobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 11, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,97 (2H, s), 7,2-7,7 (4H, m), 12,71 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

- 15 MS (m/z): 380 ($M^+ + 2$), 378 (M^+)

Ejemplo 13

Ácido 2-(4-bromobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



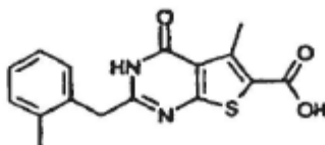
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-bromobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo de manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 3,94 (2H, s), 7,2-7,6 (4H, m), 12,67 (1H, br s)

MS (m/z): 380 ($M^+ + 2$), 378 (M^+)

Ejemplo 14

Ácido 5-metil-2-(2-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



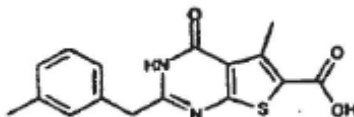
- 25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(2-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 47, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,29 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,98 (2H, s), 7,1-7,2 (4H, m), 12,67 (1H, br s), 13,31 (1H, br s)

MS (m/z): 314 (M⁺)

Ejemplo 15

Ácido 5-metil-2-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico



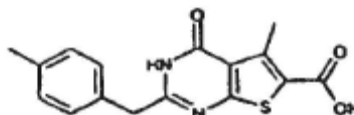
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(3-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 13, de la manera al Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,28 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,91 (2H, s), 7,0-7,3 (4H, m), 12,69 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 314 (M⁺)

Ejemplo 16

- 10 Ácido 2-(4-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico



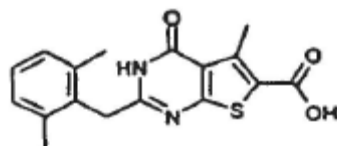
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(4-metilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 14, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,26 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,0-7,3 (4H, m), 12,68 (1H, br s), 13,31 (1H, br s)

- 15 MS (m/z): 314 (M⁺)

Ejemplo 17

Ácido 2-(2,6-dimetilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



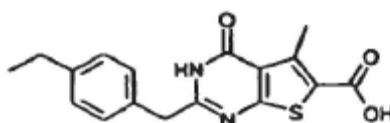
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2,6-dimetilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 14, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,24 (6H, s), 2,80 (3H, s), 4,40 (2H, s), 7,0-7,1 (3H, m), 12,70 (1H, br s), 13,25 (1H, br s)

MS (m/z): 328 (M⁺)

Ejemplo 18

- 25 Ácido 2-(4-etilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



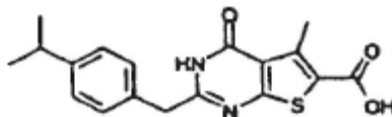
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(4-etilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 49, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,15 (3H, t, J = 7,7Hz), 2,56 (2H, q, J = 7,7Hz), 2,78 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,1Hz), 12,70 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 328 (M^+)

Ejemplo 19

- 5 Ácido 2-(4-isopropilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



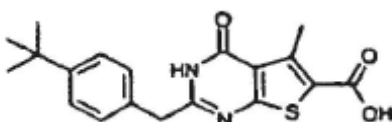
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(4-isopropilbencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 50, de la manera similar al Ejemplo 1.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,17 (6H, d, J = 7,0Hz), 2,78 (3H, s), 2,85 (1H, sep, J = 7,0Hz), 3,90 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1Hz), 12,69 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 342 (M^+)

Ejemplo 20

- Ácido 2-(4-ter-butilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



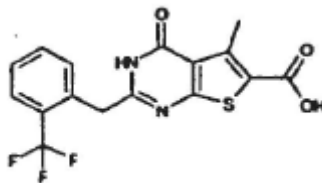
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-ter-butilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 63, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,24 (9H, s), 2,75 (3H, s), 3,87 (2H, s), 7,2-7,4 (4H, m), 12,45 (1H, br s)

MS (m/z): 356 (M^+)

Ejemplo 21

- 20 Ácido 5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



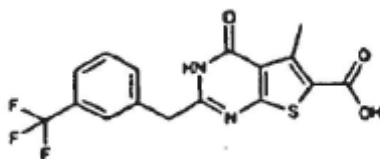
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 15, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,23 (2H, s), 7,4-7,8 (4H, m), 12,77 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

- 25 MS (m/z): 368 (M^+)

Ejemplo 22

- Ácido 5-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



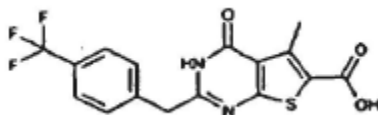
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 16, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,5-7,7 (3H, m), 7,76 (1H, s), 12,75 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

5 MS (m/z): 368 (M^+)

Ejemplo 23

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(4-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



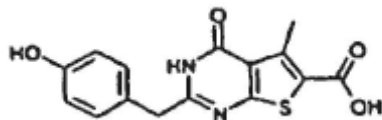
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(4-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 17, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,5-7,8 (4H, m), 12,77 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 368 (M^+)

Ejemplo 24

Ácido 2-(4-hidroxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



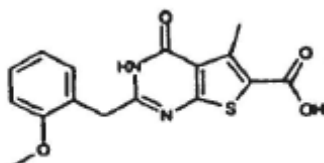
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-hidroxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 56, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 3,81 (2H, s), 6,6-6,7 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 9,31 (1H, br s), 12,63 (1H, br s), 13,31 (1H, br s)

20 MS (m/z): 316 (M^+)

Ejemplo 25

Ácido 2-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



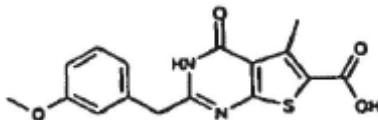
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 59, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,8-7,0 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,16 (1H, dd, $J = 1,5, 7,5\text{Hz}$), 7,2-7,3 (1H, m), 12,58 (1H, s)

MS (m/z): 330 (M⁺), 299 (base)

Ejemplo 26

Ácido 2-(3-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



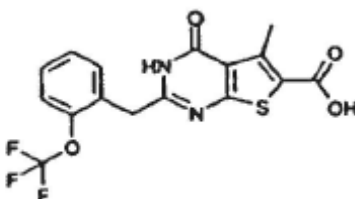
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 59, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,78 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 1,9, 8,1Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,4Hz), 6,94 (1H, s), 7,23 (1H, t, J = 7,7Hz), 12,64 (1H, br s)

- 10 MS (m/z): 330 (M⁺, base)

Ejemplo 27

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



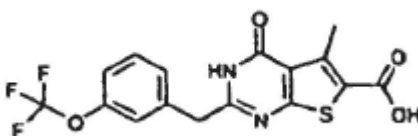
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 54, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,80 (3H, s), 4,09 (2H, s), 7,3-7,5 (4H, m), 12,78 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 384 (M⁺)

Ejemplo 28

- 20 Ácido 5-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(3-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 72, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,79 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,33 (1H, br s)

MS (m/z) = 384 (M⁺)

Ejemplo 29

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(4-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

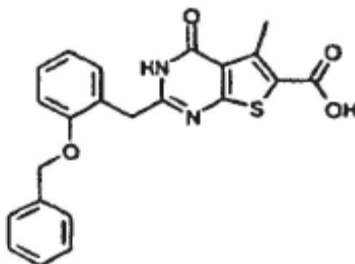
- 30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(4-trifluorometoxibencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 71, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 4,00 (2H, s), 7,33 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,48 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 12,71 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 384 (M^+)

Ejemplo 30

- 5 Ácido 2-(2-(benciloxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



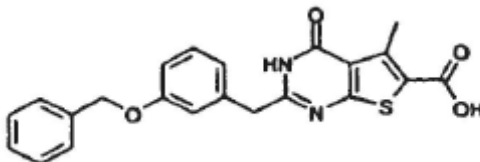
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-benciloxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 73, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,81 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,02 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,2-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,52 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 12,33 (1H, br s)

MS (m/z): 406 (M^+)

Ejemplo 31

- Ácido 2-(2-(3-benciloxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



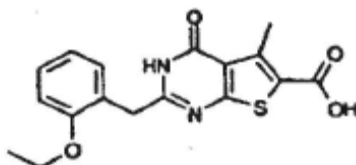
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-benciloxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 48, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,8-7,5 (9H, m), 12,70 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 406 (M^+)

Ejemplo 32

- 20 Ácido 2-(2-(etoixibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



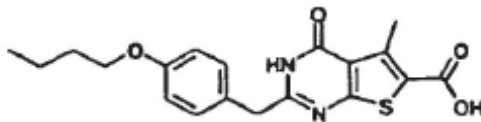
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-etoixibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 59, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,18 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,80 (3H, s), 3,94 (2H, s), 3,96 (2H, q, $J = 7,0\text{Hz}$), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 12,58 (1H, br s), 13,28 (1H, br s)

MS (m/z): 344 (M^+)

Ejemplo 33

Ácido 2-(4-butoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



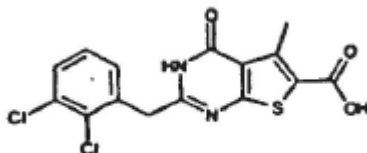
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-butoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 62, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,4-1,5 (2H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 2,78 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,6Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 12,67 (1H, br s), 13,31 (1H, br s)

MS (m/z): 372 (M^+)

Ejemplo 34

10 Ácido 2-(2,3-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



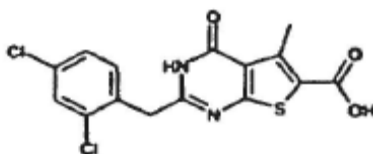
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2,3-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 8, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,21 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,77 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

15 MS (m/z): 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+)

Ejemplo 35

Ácido 2-(2,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



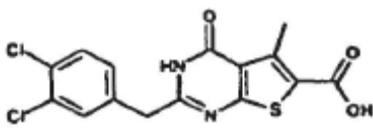
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 9, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,77 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

MS (m/z): 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+)

Ejemplo 36-a)

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



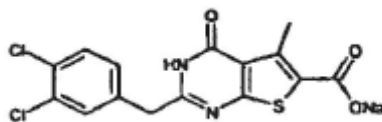
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 10, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,71 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

MS (m/z): 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+)

Ejemplo 36-b)

Sal sódica de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



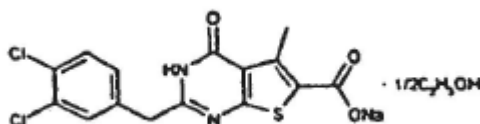
5

Se obtuvo una sal sódica del compuesto como se sintetizó en el Ejemplo 36-a) anterior.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 7,34 (1H, dd, $J = 1,9, 8,5\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 12,31 (1H, br s)

Ejemplo 36-c)

10 Sal sódica semietanolato de ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



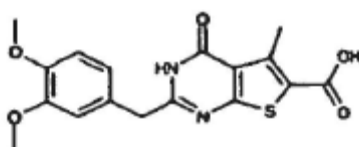
Se obtuvo una sal sódica semietanolato del compuesto como se sintetizó en el Ejemplo 36-a) anterior.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,06 (1,5H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,73 (3H, s), 3,4-3,5 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,34 (0,5H, br t), 7,34 (1H, dd, $J = 1,9, 8,5\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 12,31 (1H, br s)

15 (La parte subrayada es el pico atribuible al etanol.)

Ejemplo 37

Ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



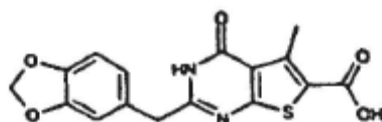
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-dimetoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de modo similar al Ejemplo de producción 59, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,77 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 12,63 (1H, s)

MS (m/z): 360 (M^+ , base)

25 Ejemplo 38

Ácido 5-metil-2-(3,4-metilendioxibencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



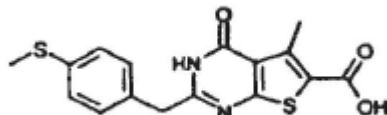
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(3,4-metilendioxicil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de modo similar al Ejemplo de producción 59, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 6,98 (1H, s)

5 MS (m/z): 344 (M^+ , base)

Ejemplo 39

Ácido 5-metil-2-(4-metiltiobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



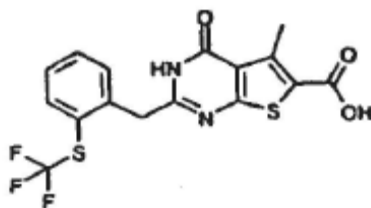
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(4-metiltiobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 74 de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,44 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,91 (2H, s), 7,22 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,30 (2H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 12,51 (1H, br s), 12,69 (1H, br s)

MS (m/z): 346 (M^+)

Ejemplo 40

15 Ácido 5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometiltiobencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



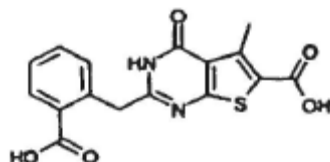
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(2-trifluorometiltiobencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 69 de la misma manera que el Ejemplo 1.

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,32 (2H, s), 7,4-7,6 (3H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 12,77 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 400 (M^+)

Ejemplo 41

Ácido 2-(2-carboxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



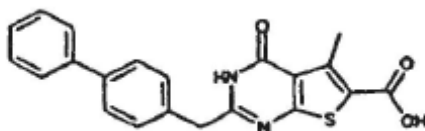
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-metoxicarbonilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 35, de la misma manera que el Ejemplo 1

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,3-7,5 (2H, m), 7,55 (1H, dt, $J = 1,5, 7,7\text{Hz}$), 7,91 (1H, dd, $J = 1,5, 7,7\text{Hz}$), 12,62 (1H, br s), 13,04 (1H, br s)

MS (m/z): 344 (M^+), 326 (base)

Ejemplo 42

Ácido 2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



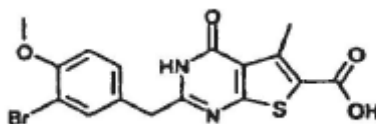
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(bifenil-4-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 37, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,18 (3H, s), 4,00 (2H, s), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (4H, m), 7,5-7,7 (4H, m), 12,77 (1H, s)

MS (m/z): 376 (M^+ , base)

- 10 Ejemplo 43

Ácido 2-(3-bromo-4-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



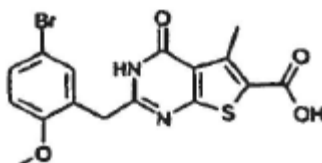
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-bromo-4-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 38, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,89 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,33 (1H, dd, J = 1,9, 8,5Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,9Hz), 12,67 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

MS (m/z): 410 ($M^+ + 2$), 408 (M^+), 183 (base)

Ejemplo 44

- 20 Ácido 2-(5-bromo-2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



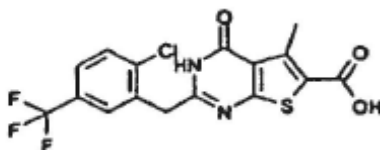
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(5-bromo-2-metoxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 57, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 12,62 (1H, br s), 13,31 (1H, br s)

MS (m/z): 410 ($M^+ + 2$), 408 (M^+)

Ejemplo 45

Ácido 2-(2-cloro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



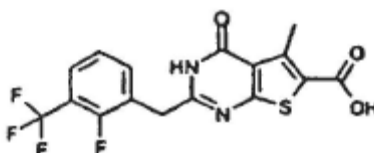
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-cloro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 39, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,27 (2H, s), 7,72 (2H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,90 (1H, s), 12,80 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

MS (m/z): 404 ($M^+ + 2$), 402 (M^+), 367 (base)

10 Ejemplo 46

Ácido 2-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



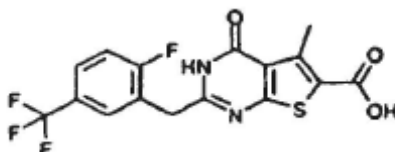
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 40, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,15 (2H, s), 7,3-7,5 (1H, m), 7,6-7,8 (2H, m), 12,78 (1H, s), 13,33 (1H, s)

MS (m/z): 386 (M^+)

Ejemplo 47

Ácido 2-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



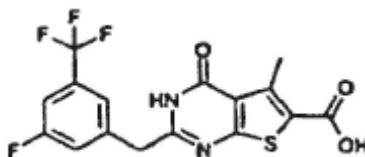
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 41, de la misma manera que el Ejemplo 1.

25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,45 (1H, t, $J = 9,1\text{Hz}$), 7,7-7,8 (1H, m), 7,90 (1H, dd, $J = 2,1, 6,7\text{Hz}$), 12,77 (1H, br s), 13,36 (1H, br s).

MS (m/z): 386 (M^+ , base)

Ejemplo 48

Ácido 2-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



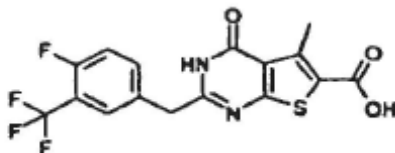
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno- [2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 58, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 4,13 (2H, s), 7,5-7,6 (3H, m), 12,76 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 386 (M^+)

Ejemplo 49

- 10 Ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico de etilo



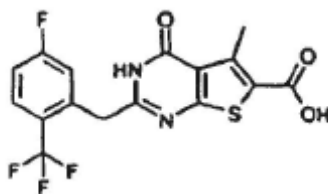
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4- dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 64, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 4,07 (2H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6-7,8 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 12,73 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 386 (M^+)

Ejemplo 50

Ácido 2-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



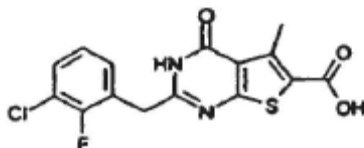
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(5-fluoro-2-trifluorometilbencil)-5-metil-4-oxo-3,4- dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 75, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,3-7,5 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 12,76 (1H, s), 13,35 (1H, br s)

- 25 MS (m/z): 386 (M^+)

Ejemplo 51

Ácido 2-(3-cloro-2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



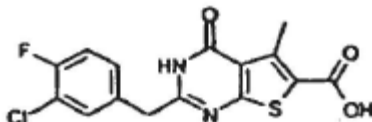
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-cloro-2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 42, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,21 (1H, dt, J = 1,0, 7,9Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 12,76 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 354 ($M^+ + 2$), 352 (M^+), 143 (base)

Ejemplo 52

- 10 Ácido 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



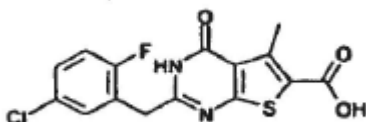
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 43, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,97 (2H, s), 7,3-7,5 (2H, m), 7,5-7,7 (1H, m), 12,69 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z) = 354 ($M^+ + 2$), 352 (M^+), 183 (base)

Ejemplo 53

Ácido 2-(5-cloro-2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



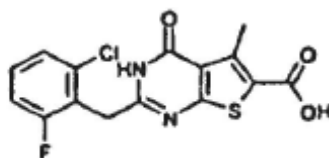
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(5-cloro-2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 44, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,26 (1H, t, J = 9,1Hz), 7,3-7,5 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 2,7, 6,2Hz), 12,73 (1H, br s), 13,36 (1H, br s)

MS (m/z): 354 ($M^+ + 2$), 352 (M^+ , base)

- 25 Ejemplo 54

Ácido 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



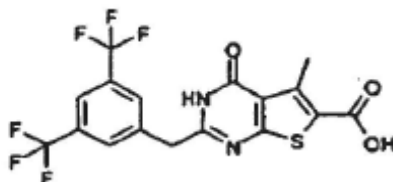
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 66, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,19 (2H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 12,84 (1H, br s), 13,32 (1H, br s)

MS (m/z): 354 ($M^+ + 2$), 352 (M^+)

Ejemplo 55

- 5 Ácido 2-{3,5-bis(trifluorometil)encil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



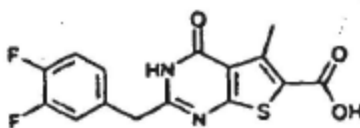
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-{3,5-bis(trifluorometil)encil}-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 51, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 4,24 (2H, s), 8,02 (1H, s), 8,11 (2H, s), 12,78 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 436 (M^+)

Ejemplo 56

Ácido 2-(3,4-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



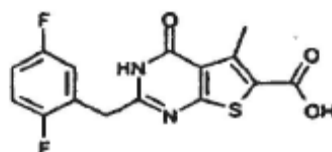
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 52, de la misma manera que el Ejemplo 1

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 3,99 (2H, s), 7,1-7,5 (3H, m), 12,75 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

MS (m/z): 336 (M^+)

Ejemplo 57

- 20 Ácido 2-(2,5-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



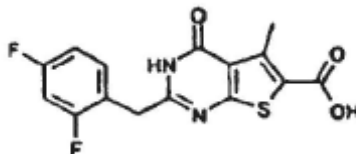
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2,5-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 53, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,06 (2H, s), 7,1-7,4 (3H, m), 12,79 (1H, br s), 13,34 (1H, br s)

- 25 MS (m/z): 336 (M^+)

Ejemplo 58

Ácido 2-(2,4-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



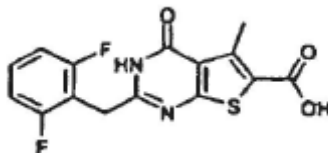
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2,4-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 65, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,03 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,73 (1H, br s)

MS (m/z): 336 (M^+)

Ejemplo 59

10 Ácido 2-(2,6-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



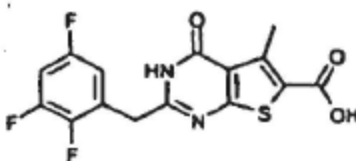
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2,6-difluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 67, en la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 12,78 (1H, br s)

15 MS (m/z): 336 (M^+)

Ejemplo 60

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(2,3,5-trifluorobencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



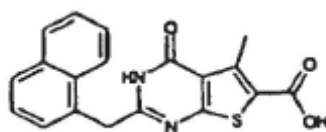
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(2,3,5-trifluorobencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 70, en la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 4,11 (2H, s), 7,1-7,3 (1H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 12,73 (1H, s)

MS (m/z): 354 (M^+)

Ejemplo 61

Ácido 5-metil-2-(naftalen-1-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



25

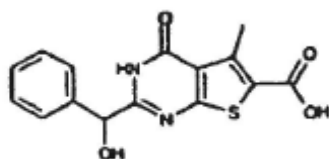
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(naftalen-1-ilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de modo similar al Ejemplo de producción 37, de la misma manera que el Ejemplo 1.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 4,45 (2H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,5-7,6 (3H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,3Hz), 12,74 (1H, br s)

MS (m/z): 350 (M^+), 167 (base)

Ejemplo 62

Ácido 2-(α -hidroxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



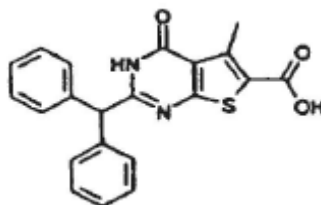
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(α -hidroxibencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de modo similar al Ejemplo de producción 37, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 5,59 (1H, s), 6,51 (1H, br s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 7,3Hz), 12,33 (1H, br s)

15 MS (m/z): 316 (M^+), 298 (base)

Ejemplo 63

Ácido 2-benzhidril-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



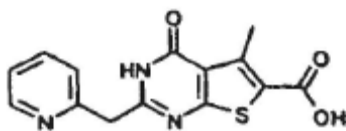
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-benzhidril-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 37, de la misma manera que el Ejemplo 1

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 5,52 (1H, s), 7,2-7,4 (10H, m), 12,82 (1H, br s), 13,5 (1H, br s)

MS (m/z): 376 (M^+ , base)

Ejemplo 64

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



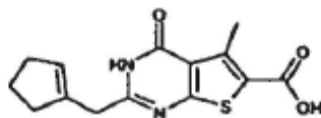
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 36, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,81 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,2-7,5 (2H, m), 7,77 (1H, dt, J = 1,9, 7,7Hz), 8,49 (1H, br s), 12,70 (1H, br s), 13,33 (1H, br s)

30 MS (m/z): 301 (M^+ , base)

Ejemplo 65

Ácido 2-(ciclopent-1-enilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



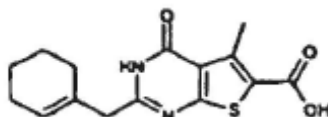
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(ciclopent-1-enilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 18, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,7-1,9 (2H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 2,80 (3H, s), 3,41 (2H, s), 5,48 (1H, s), 12,51 (1H, br s), 13,31 (1H, br s)

MS (m/z): 290 (M^+)

Ejemplo 66

10 Ácido 2-(ciclohex-1-enilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



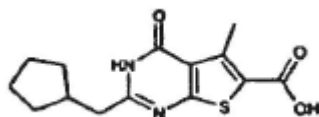
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(ciclohex-1-enilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 18, de la manera similar al Ejemplo 1.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,4-1,5 (2H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 1,9-2,0 (4H, m), 2,77 (3H, s), 3,23 (2H, s), 5,52 (1H, s), 12,42 (1H, s)

MS (m/z): 304 (M^+), 262 (base)

Ejemplo 67

Ácido 2-ciclopentilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



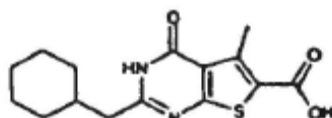
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-ciclopentilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 19, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,1-1,8 (8H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,61 (2H, d, J = 7,7Hz), 2,80 (3H, s), 12,44 (1H, br s), 13,29 (1H, br s)

MS (m/z): 292 (M^+)

Ejemplo 68

Ácido 2-ciclohexilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



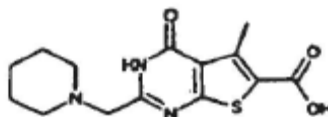
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-ciclohexilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 20, de la misma manera que el Ejemplo 1.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 0,9-1,3 (5H, m), 1,5-1,9 (6H, m), 2,79 (3H, s), 12,42 (1H, br s)

MS (m/z): 306 (M^+)

Ejemplo 69

Ácido 5-metil-4-oxo-2-piperidinometil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico



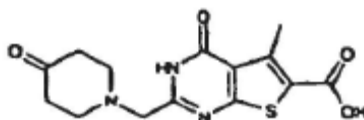
- 5 671 miligramos de 5-metil-4-oxo-2-piperidinometil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se suspendieron en 8 mL de hidróxido de sodio 0,5 N, se agitaron a 80 °C durante 2 horas y se dejaron enfriar. El líquido de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y el precipitado se recuperó por filtración y se secó, para proporcionar 565 mg (92%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,3-1,4 (2H, m), 1,5-1,6 (4H, m), 2,80 (3H, s), 3,44 (2H, s)

- 10 MS (m/z): 307 (M^+), 84 (base)

Ejemplo 70

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(4-oxopiperidinometil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico

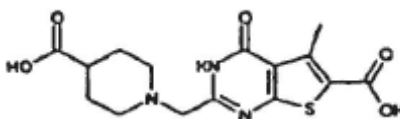


- 15 Usando 2-clorometil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo y piperidin-4-ona, se llevó a cabo una reacción de sustitución de modo similar al Ejemplo de producción 21 que aparece más tarde. Suscesivamente, el producto de reacción se hidrolizó de modo similar al Ejemplo 33, sin intervenir en el aislamiento del producto de reacción, para proporcionar el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (3H, s), 2,9-3,8 (10H, m)

Ejemplo 71

- 20 Ácido 2-(4-carboxipiperidinometil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

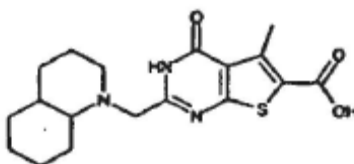


El Ejemplo 70 se repitió excepto porque la piperidin-4-ona se reemplazó con piperidin-4-carboxilato de etilo, para proporcionar el compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,6-1,8 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,1-3,2 (5H, m), 3,4-3,5 (2H, m)

- 25 Ejemplo 72

Ácido 5-metil-2-(1-decahidroquinolilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

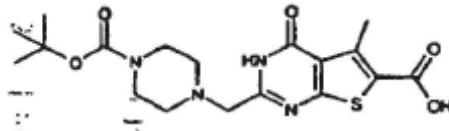


El Ejemplo 70 se repitió excepto porque la piperidin-4-ona se reemplazó con decahidroquinolina, para proporcionar el compuesto del título.

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,7-2,0 (13H, m), 2,80 (3H, s)

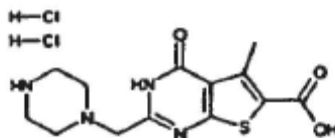
Ejemplo 73

a: Síntesis de ácido 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 436 miligramos de 2-(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 21 se suspendieron en 4 mL de hidróxido de sodio 0,5 N y se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el líquido de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y el precipitado se recuperó por filtración. Al secarlos, se obtuvieron 377 mg (92%) del compuesto del título.

10 b: Síntesis de diclorhidrato de ácido 5-metil-4-oxo-2-(piperazin-1-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



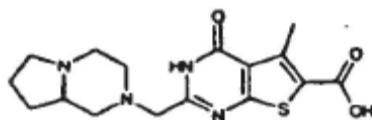
Cien (100) mg del compuesto obtenido con anterioridad se disolvió en solución 4 N de ácido clorhídrico / dioxano y se agitaron durante 2,5 horas. Destilando el disolvente a presión reducida, se obtuvieron 96 mg (cuantitativo) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,78 (4H, br s), 2,80 (3H, s), 3,12 (4H, br s), 3,5-3,7 (2H, m)

MS (m/z) = 308 (M^+), 85 (base)

Ejemplo 74

Ácido 2-(octahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



20 El Ejemplo 70 se repitió excepto porque se reemplazó la piperidin-4-ona con octahidropirrol[1,2-a]pirazina, para proporcionar el compuesto del título.

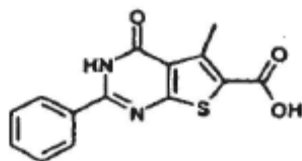
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,7-1,8 (4H, m), 2,78 (3H, s), 2,9-3,1 (7H, m), 3,4-3,6 (2H, m)

MS (m/z): 348 (M^+), 96 (base)

Los compuestos de los Ejemplos 75-88 se obtuvieron de la misma manera que el Ejemplo 1, de la siguiente manera.

25 Ejemplo 75

Ácido 5-metil-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



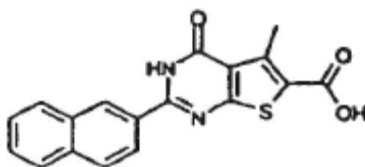
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 60, de la misma manera que el Ejemplo 1.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,89 (3H, s), 7,5-7,6 (3H, m), 8,1-8,2 (2H, m), 12,69 (1H, br s)

MS (m/z): 286 (M^+)

Ejemplo 76

Ácido 5-metil-2-(2-naftil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



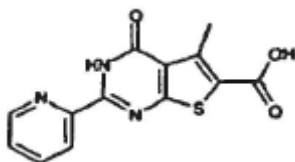
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(2-naftil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 34, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,86 (3H, s), 7,5-7,7 (2H, m), 7,9-8,1 (3H, m), 8,23 (1H, dd, $J = 1,5, 8,9\text{Hz}$), 8,82 (1H, s), 12,8 (1H, br s)

MS (m/z): 336 (M^+), 139 (base)

- 10 Ejemplo 77

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(2-piridil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

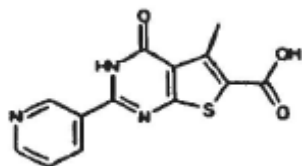


El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(2-piridil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 60, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 15 MS (m/z): 287 (M^+ , base)

Ejemplo 78

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(3-piridil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

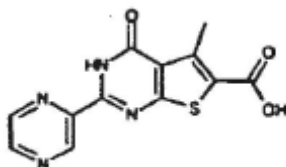


- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(3-piridil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 60, de la misma manera que el Ejemplo 1.

MS (m/z): 287 (M^+), 243 (base)

Ejemplo 79

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(pirazin-2-il)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



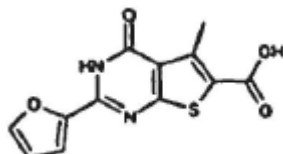
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(pirazin-2-il)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 60, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,84 (3H, s), 8,8-8,9 (1H, m), 8,88 (1H, d, $J = 2,7\text{Hz}$), 9,48 (1H, s), 12,33 (1H, br s)

5 MS (m/z): 288 (M^+ , base)

Ejemplo 80

Ácido 2-(2-furil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



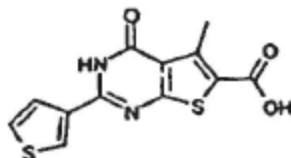
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(2-furil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 60, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,81 (3H, s), 6,7-6,8 (1H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 0,6, 3,8\text{Hz}$), 8,0-8,1 (1H, m)

MS (m/z): 276 (M^+ , base)

Ejemplo 81

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-il)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



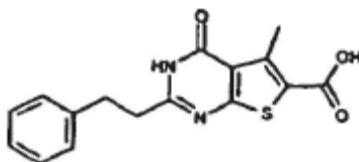
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(tiofen-3-il)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 55, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,84 (3H, s), 7,7-7,8 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,66 (1H, s), 12,35 (1H, br s), 12,66 (1H, br s)

20 MS (m/z): 292 (M^+)

Ejemplo 82

Ácido 5-metil-4-oxo-2-fenetil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



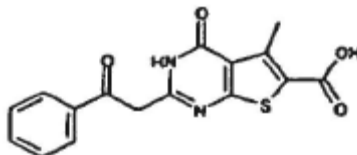
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-fenetil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción precedente, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 2,8-3,1 (4H, m), 7,1-7,4 (5H, m), 12,51 (1H, s)

MS (m/z): 314 (M^+ , base)

Ejemplo 83

Ácido 5-metil-4-oxo-2-(β-oxofenetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



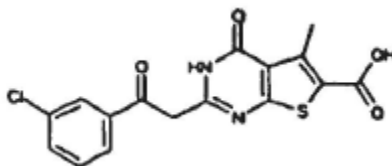
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-(β-oxofenetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción precedente, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,80 (3H, s), 4,52 (2H, s), 7,5-8,1(5H, m), 12,57 (1H, s)

MS (m/z): 328 (M⁺), 105 (base)

Ejemplo 84

- 10 Ácido 2-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



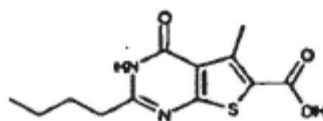
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción precedente, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,79 (3H, s), 4,55 (2H, s), 7,5-8,1 (4H, m), 12,58 (1H, s)

MS (m/z): 364 (M⁺ + 2), 362 (M⁺), 139 (base)

Ejemplo 85

Ácido 2-butil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



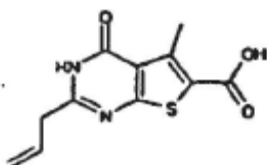
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-butil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de modo similar al Ejemplo de producción precedente, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,2-1,4 (3H, m), 1,9-2,0 (4H, m), 2,79 (3H, s), 12,46 (1H, s)

MS (m/z): 266 (M⁺), 224 (base)

Ejemplo 86

- 25 Ácido 2-alil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico de etilo



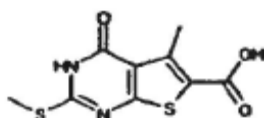
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-ailil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción precedente, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,5-2,6 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,1-3,5 (3H, m), 12,46 (1H, s)

MS (m/z): 250 (M^+ , base)

5 Ejemplo 87

Ácido 5-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



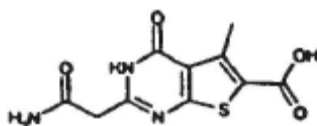
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-metiltio-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción precedente, de la misma manera que el Ejemplo 1.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,53 (3H, s), 2,76 (3H, s)

MS (m/z): 256 (M^+)

Ejemplo 88

Ácido 2-carbamoilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



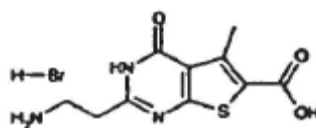
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-carbamoilmetil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo que se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción precedente, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 3,52 (2H, s), 7,16 (1H, s), 7,58 (1H, s), 12,47 (1H, s)

MS (m/z): 267 (M^+), 224 (base)

20 Ejemplo 89

Bromhidrato de ácido 2-(2-aminoetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



25 Usando 5-amino-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de dietilo y N-(2-cianoetil)carbamato de bencilo, se llevó a cabo la reacción de cierre de anillo de modo similar al Ejemplo de producción 1. Sucesivamente, se llevó a cabo la hidrólisis de modo similar al Ejemplo 1, para proporcionar ácido 2-(2-benciloxycarbonilaminoetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico.

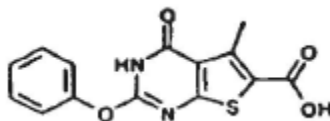
Una mezcla de 387 mg del ácido 2-(2-benciloxycarbonil-aminoetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y 4,5 mL de ácido bromhídrico se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después de ello, el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar 410 mg (cuantitativo) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,80 (3H, s), 2,9-3,0 (2H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 7,80 (2H, br s), 12,58 (1H, br s)

MS (m/z): 253 (M^+)

Ejemplo 90

Ácido 5-metil-4-oxo-2-fenoxi-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



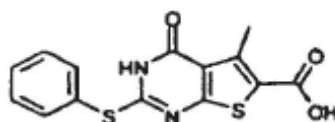
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-fenoxi-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 61, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,79 (3H, s), 7,2-7,5 (5H, m)

MS (m/z): 302 (M^+)

Ejemplo 91

Ácido 5-metil-4-oxo-2-feniltio-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



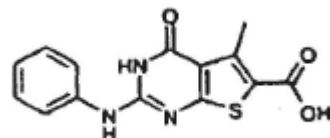
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-feniltio-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 61, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,77 (3H, s), 7,4-7,7 (5H, m), 13,02 (1H, br s), 13,29 (1H, br s)

MS (m/z): 318 (M^+)

15 Ejemplo 92

ácido 5-metil-4-oxo-2-fenilamino-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



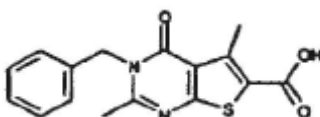
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-oxo-2-fenilamino-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 68, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,68 (1,2H, s), 2,70 (0,3H, s), 2,76 (1,5H, s), 7,3-7,6 (5H, m), 9,63 (0,5H, s), 11,16 (0,1H, s), 11,22 (0,4H, br s), 12,89 (1H, br s)

MS (m/z): 301 (M^+)

Ejemplo 93

Ácido 3-bencil-2,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-bencil-2,5-dimetil-4-oxo-4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 22, de la manera similar al Ejemplo 1.

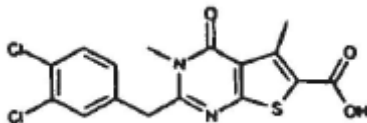
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,23 (3H, s), 2,80 (3H, s), 5,32 (2H, s), 7,2-7,4 (5H, m)

MS (m/z): 314 (M^+), 91 (base)

30

Ejemplo 94

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



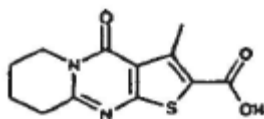
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-3,5-dimetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 23, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,44 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,88 (2H, s), 7,2-7,4 (1H, m), 7,5-7,6 (2H, m)

MS (m/z): 384 ($M^+ + 2$), 382 (M^+)

Ejemplo 95

Ácido 3-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]tieno[2,3-d]pirimidin-2-carboxílico



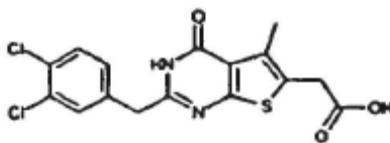
10 75 miligramos de 3-metil-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se suspendieron en una mezcla líquida de 0,5 mL de etanol, 1 mL de agua y 1 mL de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se agitaron a aproximadamente 100 °C durante 2 horas. Después de ello, se añadieron 0,35 mL de ácido clorhídrico 3 N a la mezcla de reacción, para ajustar el pH a 5. Destilando la mezcla a presión reducida, se añadieron
15 cantidades adecuadas de cloroformo y metanol al residuo para precipitar sales inorgánicas. Las sales inorgánicas precipitadas se removieron por filtración y el filtrado se condensó a presión reducida. Solidificando el residuo por adición de hexano, se obtuvieron 50 mg (74%) del compuesto del título.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,8-1,9 (2H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,74 (3H, s), 2,77 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,1-4,4 (2H, m)

MS (m/z): 264 (M^+)

20 Ejemplo 96

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-acético



25 92 miligramos de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-acetato de butilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 25 se suspendieron en 1 mL de agua y a los cuales se añadieron 0,63 mL de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, seguido por agitación de una hora a aproximadamente 70 °C. Luego la mezcla de reacción se neutralizó con 0,63 mL de ácido clorhídrico 1 N y el precipitado resultante se recuperó por filtración y se secó para proporcionar 87 mg (cuantitativo) del compuesto del título.

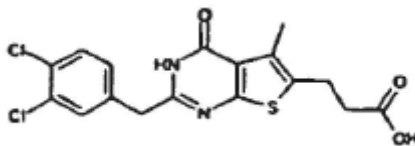
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,38 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,95 (2H, s), 7,3-7,4 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,9Hz), 12,46 (1H, s)

30 MS (m/z): 384 ($M^+ + 2$), 382 (M^+)

Los compuestos de los Ejemplos 97- 116 se sintetizaron de la misma manera que el Ejemplo 1.

Ejemplo 97

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-propiónico



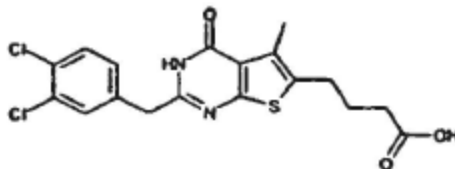
- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-propionato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 27, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,39 (3H, s), 2,97 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,95 (2H, s), 7,2-7,7 (3H, m), 12,24 (1H, br s), 12,44 (1H, br s)

MS (m/z): 398 ($M^+ + 2$), 396 (M^+)

Ejemplo 98

- 10 Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-butírico



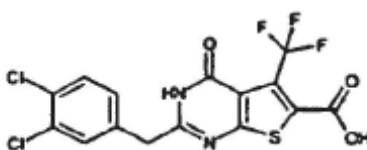
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-butirato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 29, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,7-1,9 (2H, m), 2,27 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,37 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,95 (2H, s), 7,2-7,7 (3H, m), 12,08 (1H, br s), 12,43 (1H, br s)

MS (m/z): 412 ($M^+ + 2$), 410 (M^+)

Ejemplo 99

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-5-trifluorometil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



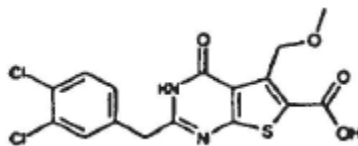
- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-5-trifluorometil-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 31.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,03 (2H, s), 7,3-7,7 (3H, m), 12,99 (1H, br s)

MS (m/z): 424 ($M^+ + 2$), 422 (M^+)

Ejemplo 100

- 25 Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metoximetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

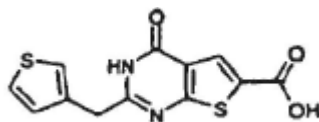


El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metoximetil-4-oxo-3,4-dihidrotieno [2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 33, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,71 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,94 (2H, s), 7,2-7,7 (3H, m), 12,18 (1H, br s), 12,48 (1H, br s)
MS (m/z): 400 (M^+ + 2), 398 (M^+)

Ejemplo 101

Ácido 4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



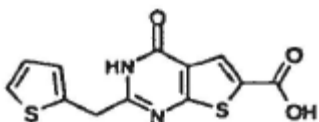
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-oxo-2-(tiofen-3-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 77, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,00 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 1,5, 5,0 Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 3,0, 5,0Hz), 7,83 (1H, s), 12,83 (1H, s), 13,52 (1H, br s)

10 MS (m/z): 292 (M^+)

Ejemplo 102

Ácido 4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



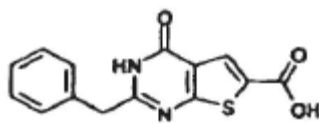
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo se sintetizó de manera similar al Ejemplo de producción 77, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,20 (2H, s), 6,99 (1H, dd, J = 3,5, 5,3Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 1,2, 5,0Hz), 7,85 (1H, s), 12,89 (1H, s), 13,57 (1H, br s)

MS (m/z): 292 (M^+)

Ejemplo 103

20 Ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



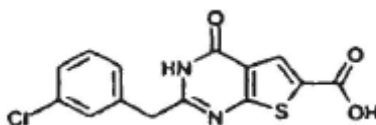
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 45, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,99 (2H, s), 7,2-7,4 (5H, m), 7,84 (1H, s), 12,87 (1H, br s), 13,56 (1H, br s)

25 MS (m/z): 286 (M^+), 169 (base)

Ejemplo 104

Ácido 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

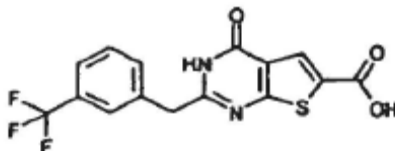


30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 76, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,01 (2H, s), 7,3-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,84 (1H, s), 12,87 (1H, s), 13,50 (1H, br s)
 MS (m/z): 320 (M^+)

Ejemplo 105

Ácido 4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



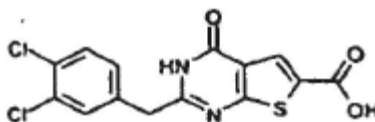
5

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 79, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,11 (2H, s), 7,5-7,7 (3H, m), 7,77 (1H, s), 7,84 (1H, s), 12,89 (1H, s), 13,58 (1H, br s)
 MS (m/z): 354 (M^+)

10 Ejemplo 106

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



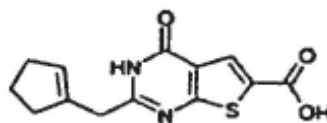
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 46, de la manera similar al Ejemplo 1.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,02 (2H, s), 7,36 (1H, dd, $J = 1,9, 8,3\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 7,85 (1H, s), 12,85 (1H, br s), 13,57 (1H, br s)

MS (m/z): 356 ($M^+ + 2$), 354 (M^+), 169 (base)

Ejemplo 107

Ácido 2-(ciclopent-1-enilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



20

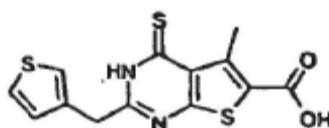
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(ciclopent-1-enilmetil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 78, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,3-1,4 (2H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 3,44 (2H, s), 5,4-5,5 (1H, m), 7,85 (1H, s), 12,66 (1H, s), 13,55 (1H, br s)

25 MS (m/z): 276 (M^+)

Ejemplo 108

Ácido 5-metil-2-(tiofen-3-ilmetil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



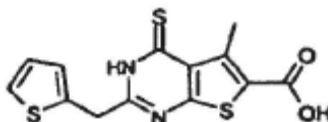
30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(tiofen-3-ilmetil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 87, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,10 (1H, dd, $J = 1,2, 5,0\text{Hz}$), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 13,57 (1H, br s), 13,94 (1H, br s)

MS (m/z): 322 (M^+ , base)

Ejemplo 109

- 5 Ácido 5-metil-2-(tiofen-2-ilmetil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico de etilo



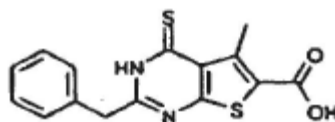
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-2-(tiofen-2-ilmetil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 85, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,99 (1H, dd, $J = 3,5, 5,0\text{Hz}$), 7,05 (1H, dd, $J = 1,3, 3,5\text{Hz}$), 7,43 (1H, dd, $J = 1,3, 5,0\text{Hz}$), 13,59 (1H, br s), 14,00 (1H, br s)

MS (m/z): 322 (M^+), 97 (base)

Ejemplo 110

- Ácido 2-bencil-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



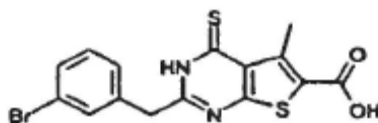
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bencil-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 91, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,2-7,4 (5H, m), 13,56 (1H, br s), 13,98 (1H, br s)

MS (m/z): 316 (M^+ , base)

Ejemplo 111

- 20 Ácido 2-(3-bromobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



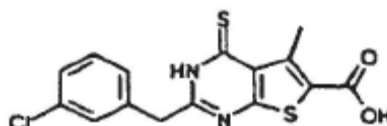
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-bromobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 83, de la misma manera que el Ejemplo 1.

- 25 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,11 (2H, s), 7,2-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,5-7,7 (1H, m), 13,58 (1H, br s), 13,97 (1H, br s)

MS (m/z): 396 ($M^+ + 2$, base), 394 (M^+)

Ejemplo 112

- Ácido 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



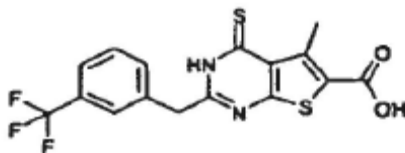
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 93, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,12 (2H, s), 7,2-7,5 (4H, m), 13,57 (1H, br s), 13,97 (1H, br s)

MS (m/z): 352 ($M^+ + 2$), 350 (M^+ , base)

5 Ejemplo 113

Ácido 5-metil-4-tioxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



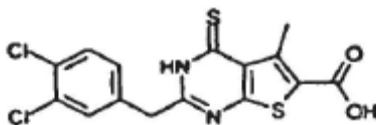
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-metil-4-tioxo-2-(trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 97, de la misma manera que el Ejemplo 1.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,5-7,7 (3H, m), 7,78 (1H, s), 13,58 (1H, br s), 14,00 (1H, br s)

MS (m/z): 384 (M^+ , base)

Ejemplo 114

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



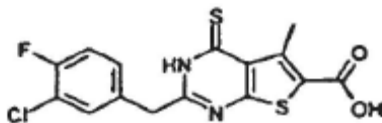
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 81, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,13 (2H, s), 7,35 (1H, dd, $J = 1,9, 8,3\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J = 1,9\text{Hz}$), 13,57 (1H, br s), 14,96 (1H, br s)

MS (m/z): 386 ($M^+ + 2$), 384 (M^+ , base)

20 Ejemplo 115

Ácido 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



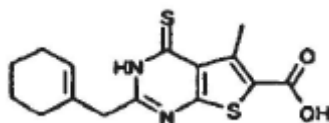
25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 95, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,05 (3H, s), 4,11 (2H, s), 7,3-7,5 (2H, m), 7,5-7,7 (1H, m), 13,59 (1H, br s), 13,97 (1H, br s)

MS (m/z): 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+ , base)

Ejemplo 116

Ácido 2-(ciclohex-1-enilmetil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



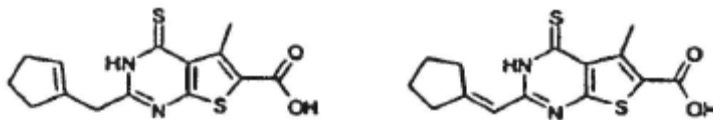
5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(ciclohex-1-enilmetil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 89, de la misma manera que el Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,4-1,7 (4H, m), 1,8-2,1 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,39 (2H, s), 5,53 (1H, s), 13,56 (1H, br s), 13,72 (1H, br s)

MS (m/z): 320 (M^+ , base)

Ejemplo 117

10 Ácido 2-(ciclopent-1-enilmetil)-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y ácido 2-ciclopentilidenmetil-5-metil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



15 Después de llevar a cabo las operaciones similares al Ejemplo de producción 80, se sometieron los cristales resultantes a las operaciones similares al Ejemplo de producción 81. Según el Ejemplo 1, los compuestos del título se obtuvieron como una mezcla.

Forma de ciclopent-1-enilmetilo:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,7-1,9 (2H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,54 (2H, s), 5,4-5,5 (1H, m), 13,47 (1H, br s), 13,77 (1H, br s)

Forma de ciclopentilidenmetilo:

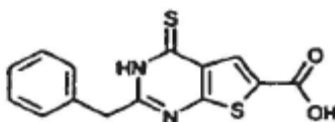
20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,6-1,9 (4H, m), 2,4-2,7 (2H, m), 13,77 (1H, br s)

MS (m/z): 314 (M^+)

Los compuestos de los Ejemplos 118-119 se sintetizaron de la misma manera que el Ejemplo 1.

Ejemplo 118

Ácido 2-bencil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



25 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bencil-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 101, de la manera similar al Ejemplo 1.

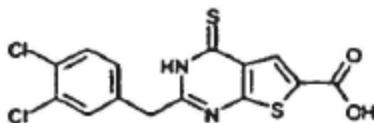
RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,13 (2H, s), 7,2-7,4 (5H, m), 8,00 (1H, s), 13,77 (1H, br s), 14,26 (1H, br s)

MS (m/z): 302 (M^+ , base)

30

Ejemplo 119

Ácido 2-(3,4-diclorobencil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(3,4-diclorobencil)-4-tioxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 99, de la manera similar al Ejemplo 1.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,16 (2H, s), 7,35 (1H, dd, J = 1,9, 8,3Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,9Hz), 8,01 (1H, s), 13,77 (1H, br s), 14,22 (1H, br s)

MS (m/z): 372 ($M^+ + 2$), 370 (M^+ , base)

Ejemplo de formulación: comprimidos

10		mg/comprimido
	Ingrediente activo	5,0
	Almidón	10,0
	Lactosa	73,0
	Carboximetilcelulosa cálcica	10,0
15	Talco	1,0
	Estearato de magnesio	1,0
		100,0

20 El ingrediente activo se pulverizó a tamaños de grano no mayores a 70 μm , a los que se añadieron almidón, lactosa y carboximetilcelulosa cálcica y se mezclaron bien. Luego se añadió 10% de pasta de almidón a la mezcla pulverulenta y se mezcló por agitación para proporcionar gránulos. Después de secarlos, sus tamaños de grano se recubrieron hasta aproximadamente 1.000 μm , con los cuales se mezclaron talco y estearato de magnesio. La mezcla se comprimió.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.
 <120> Derivado de tienopirimidina
 <130> 18367EP
 <140> EP 06 766 867.3
 <141> 2006-06-13
 <150> JP 2005-173898
 <151> 2005-06-14
 <160> 4
 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 1
 ctagctagcc accatgggat ccggctcctc c 31

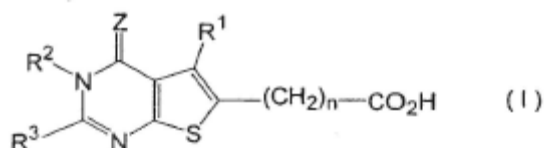
 <210> 2
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 2
 ttttcctttt gcggccgctt attaggcaca gtctccttca ctg 43

 <210> 3
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 3
 cggaattcca accatgggagc gggc 24

 <210> 4
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Cebador
 <400> 4
 gctctagatc agttccgctt ggcctgg 27

REIVINDICACIONES

1. Derivados de tienopirimidina representados por la siguiente fórmula (I)

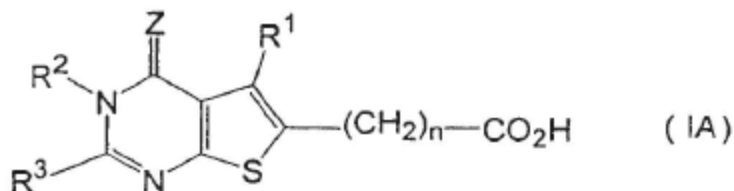


en la que

- 5 R^1 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} que contiene 1 - 6 átomos de halógeno,
- R^2 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilalquilo C_{1-6} o amino,
- R^3 representa alquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , carbamoilalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino C_{1-6} , di-(alquil C_{1-6})aminoalquil C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio o grupo Y-X, o
- 10 R^2 y R^3 pueden formar juntos tetrametileno,
- X representa un enlace directo o CH_2 , $CH(OH)$, $CH(C_6H_5)$, CO, CH_2CH_2 , CH_2CO , $COCH_2$, S, O o NH e
- Y representa grupo carbocíclico aromático, grupo heterocíclico aromático, grupo cicloalquilo de 4-7 miembros, grupo cicloalqueno de 4-7 miembros, grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno o grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que forma un anillo condensado con grupo cíclico saturado de 5 ó 6 miembros y que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, donde todos estos grupos contienen opcionalmente 1-3 sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C_{1-6} -oxi que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C_{1-6} -tio que contiene 1-6 átomos de halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio, alquilen C_{1-4} -dioxi, carboxilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, oxo, amino, nitro y fenilo,
- 20 Z representa S u O, y
- n es O o un número entero de 1-4,
- siempre que se excluya un caso en el que R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es bencilo, Z es O y n es 0, o sales de los derivados.
2. Derivados de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 representa alquilo C_{1-6} .
- 25 3. Derivados de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en las que R^2 representa hidrógeno.
4. Derivados de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en las que R^3 representa grupo Y-X.
- 30 5. Derivados de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con la reivindicación 4, en la que X representa CH_2 , S, O o NH.
6. Derivados de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en las que Y representa un grupo carbocíclico aromático o grupo heterocíclico aromático, que están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C_{1-6} -oxi que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C_{1-6} -tio que contiene 1-6 átomos de halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio, alquilen C_{1-4} -dioxi, carboxilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, amino, nitro y fenilo.
- 35 7. Derivados de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 6, en las que Z representa O.
8. Derivados de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 7, en las que n es 0.
9. Derivado de tienopirimidina de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico o su sal.
- 40 10. Derivado de tienopirimidina de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-(3-clorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotien[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico, ácido 2-(5-metil-4-oxo-2-(3-

- 5 trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, ácido 2-(3-cloro-4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, ácido 2-(5-cloro-2-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, ácido 2-(ciclopent-1-enilmetil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, ácido 4-oxo-2-(tiofen-2-ilmetil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, ácido 2-(3-clorobencil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico y ácido 4-oxo-2-(3-trifluorometilbencil)-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico o su sal.

11. Inhibidores de PDE9 que comprenden derivados de tienopirimidina representados por la siguiente fórmula (IA)



en la que

- 10 R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1-6 átomos de halógeno,

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilalquil C₁₋₆ o amino,

R³ representa alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, carbamoilalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, di-(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio o grupo Y-X, o

- 15 R² y R³ pueden formar juntos tetrametileno,

X representa un enlace directo o CH₂, CH(OH), CH(C₆H₅), CO, CH₂CH₂, CH₂CO, COCH₂, S, O o NH, e

- 20 Y representa grupo carbocíclico aromático, grupo heterocíclico aromático, grupo cicloalquilo de 4-7 miembros, grupo cicloalquenilo de 4-7 miembros, grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno o grupo heterocíclico saturado de 5-7 miembros que forma un anillo condensado con grupo cíclico saturado de 5 ó 6 miembros y que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno, donde todos estos grupos contienen opcionalmente 1-3 sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C₁₋₆-oxi que contiene 1-6 átomos de halógeno, haloalquil C₁₋₆-tio que contiene 1-6 átomos de halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-tio, alquilen C₁₋₄-dioxi, carboxilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, oxo, amino, nitro y fenilo,

- 25 Z representa S u O, y

n es 0 o un número entero de 1-4,

o sales de los derivados.

12. Los inhibidores de PDE9 de acuerdo con la reivindicación 11, que es ácido 2-(3,4-diclorobencil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico o a su sal.

- 30 13. Preparaciones médicas que comprenden los derivados de tienopirimidina o sus sales representados por la fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 como el ingrediente activo.

- 35 14. Agentes de tratamiento para síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, alteración cognitiva, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión, angina, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2, que se caracterizan porque contienen derivados de tienopirimidina de la fórmula (IA) o sus sales de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 como el ingrediente activo.

- 40 15. Composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los derivados de tienopirimidina de la fórmula (IA) o sus sales de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 y portadores farmacéuticamente aceptables.

- 45 16. Derivado de tienopirimidina o sus sales de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 para usar en el tratamiento de síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, alteración cognitiva, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión, angina, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2.

- 5 17. Uso de derivados de tienopirimidina de la fórmula (IA) o sus sales de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, para preparar composiciones farmacéuticas para tratar síndrome de vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, alteración cognitiva, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión, angina, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2.