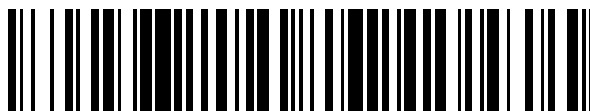


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 043**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2014 PCT/EP2014/071113**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15052065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2014 E 14777656 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 3055313**

54 Título: **Tienouracil-carboxamidas cíclicas y su uso**

30 Prioridad:

07.10.2013 EP 13187487

24.01.2014 EP 14152518

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

13.03.2018

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)

Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

HÄRTER, MICHAEL;
DELBECK, MARTINA;
KALTHOF, BERND;
LUSTIG, KLEMENS;
LINDNER, NIELS;
KAST, RAIMUND;
WASNAIRE, PIERRE y
SÜSSMEIER, FRANK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 659 043 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

Tienouracil-carboxamidas cíclicas y su uso

La presente solicitud representa nuevos derivados de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida ("tienouracil"-carboxamidas), a procedimientos para su preparación, a su uso en solitario o en combinaciones para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

El nucleósido de purina endógeno adenosina se forma de forma ubicua y modula como molécula señal importante múltiples procesos fisiológicos al igual que fisiopatológicos. Se genera en su mayor parte en la degradación intra- y extracelular de nucleótidos de adenina y en menor parte en la hidrólisis intracelular de S-adenosil-homocisteína. En condiciones fisiológicas, la adenosina extracelular se puede volver a fosforilar mediante la adenosincinasa hasta dar monofosfato de adenosina (AMP) o transformarse en inosina mediante la adenosina desaminasa. La concentración extracelular se encuentra entre 30 y 300 nM. En caso de lesiones tisulares, debidas por ejemplo a hipoxia, en caso de reacciones inflamatorias y estrés oxidativo se produce una mayor formación y acumulación de adenosina, de tal manera que la concentración extracelular puede aumentar hasta 15 μ M.

Los efectos biológicos de la adenosina están mediados por receptores de membrana plasmática acoplados a proteína G. Actualmente se ha comprobado la existencia de cuatro subtipos de receptor de adenosina: receptor de adenosina A1 (A1R), receptor de adenosina A2a (A2aR), receptor de adenosina A2b (A2bR) y receptor de adenosina A3 (A3R). De los cuatro receptores de adenosina que se han mencionado anteriormente, el receptor A2b tiene la menor afinidad por la adenosina. Por este motivo, en condiciones normales fisiológicas, a diferencia de los otros receptores de adenosina, no se activa. Los receptores A1 y A3 están acoplados a proteínas G_i , que inhiben la adenilato ciclasa, mientras que los receptores A2a y A2b causan a través de proteínas G_s una estimulación de la adenilato ciclasa y, por tanto, un aumento intracelular de AMPc. A través de proteínas G_q , tanto el receptor A1, el A3 como el A2b activan la fosfolipasa C, que escinde el 4,5-fisfosfato de fosfatidil-inositol en 1,4,5-trifosfato de inositol y diacilglicerol. Esto conduce, a su vez, al aumento de la concentración intracelular de calcio y a la activación de otras proteínas diana, tales como la proteincinasa C y las MAP-cinasas.

Los receptores A2b se expresan en células epiteliales y de músculo liso pulmonares, células endoteliales y de músculo liso vasculares, fibroblastos así como células inflamatorias. La expresión del receptor A2b en la superficie celular es un proceso dinámico y aumenta mucho por ejemplo por hipoxia, factores inflamatorios y radicales libres. Los receptores A2b activados por adenosina conducen a la formación y liberación de citocinas proinflamatorias y profibróticas tales como por ejemplo IL-6, IL-4 e IL-8. Estudios han mostrado que el receptor A2b desempeña un papel importante en el estadio crónico de enfermedades pulmonares en el remodelado tisular y favorece, entre otras cosas, la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, lo que conduce a una mayor síntesis y deposición de colágeno.

En muestras de tejido pulmonar de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, EPOC e hipertensión pulmonar asociada a EPOC [Zhou y col., PLoS One 5, e9224 (2010); Selmann y col., PLoS One 2, e482 (2007)] así como en diferentes modelos animales de enfermedades pulmonares fibroproliferativas [Karmouty-Quintana y col., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., publ. en línea, 15 de julio de 2013; Karmouty-Quintana y col., Faseb J. 26, 2546-2557 (2012); Sun y col., J. Clin. Invest. 116, 2173-2182 (2006)] se ha podido constatar una mayor expresión del receptor A2b. En el modelo animal de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina y la hipertensión pulmonar en ratón, una supresión genética del receptor A2b condujo a una inhibición tanto de la progresión de la fibrosis pulmonar como de la remodelación vascular pulmonar y de la hipertensión pulmonar resultante a partir de ello [Karmouty-Quintana y col., Faseb J. 26, 2546-2557 (2012)]. Se sospecha que durante el desarrollo de la hipertensión pulmonar asociada a fibrosis pulmonar desempeña un papel la liberación modulada por el receptor A2b de, entre otras, endotelina 1 (ET-1) e interleucina 6 (IL-6) de las células vasculares. La estimulación de células de endotelio y de músculo liso arterial pulmonar humanas con 5'-(N-etilcarboxamido)adenosina (NECA), un análogo de adenosina, conduce a la liberación de ET-1 e IL-6, que se puede evitar por inhibición del receptor A2b [Karmouty-Quintana y col., Faseb J. 26, 2546-2557 (2012)]. En el tejido pulmonar y suero de pacientes con una hipertensión pulmonar se han podido detectar mayores niveles de endotelina 1 e IL-6 [Gaiad y col., N. Engl. J. Med. 329, 1967-1968 (1993); Steiner y col., Circ. Res. 104, 236-244 (2009)]. Además se sospecha que la liberación mediada por receptor A2b entre otras cosas de IL-6 y otros mediadores profibróticos así como la estimulación de la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos en el pulmón conduce a la inducción de fibrosis. La estimulación de fibroblastos humanos con NECA conduce a la liberación de IL-6, que se intensifica por hipoxia y que se puede evitar por inhibición del receptor A2b. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y en modelos animales de fibrosis pulmonar se ha podido demostrar una mayor expresión de IL-6 [Zhong y col., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 32, 2-8 (2005); Cavarra y col., Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 287, L1186-L1192 (2004)].

El receptor A2b desempeña un papel importante también en la remodelación tisular después del infarto de miocardio. El modelo animal de la ligadura permanente de la arteria coronaria en el ratón como una inhibición del receptor A2b condujo a una reducción de la actividad caspasa 1 y de la invasión de células inflamatorias en el tejido

cardíaco así como de las citocinas y moléculas de adhesión en el plasma y a una mejora de la función cardíaca sistólica y diastólica [Toldo y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 343, 587-595 (2012)].

5 Por ello se asume que el receptor A2b desempeña un papel importante en muchas enfermedades, lesiones y cambios patológicos, cuya generación y/o progresión está relacionada con un acontecimiento inflamatorio y/o una transformación tisular y vascular proliferativa y fibroproliferativa. Esto pueden ser en particular enfermedades y/o lesiones del pulmón, del sistema cardiovascular o del riñón, o se puede tratar en este caso de una enfermedad de la sangre, de una enfermedad cancerosa o de otras enfermedades inflamatorias.

10 Las enfermedades y lesiones del pulmón que caben mencionar en este contexto son en particular la fibrosis pulmonar idiopática, la hipertensión pulmonar, el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y fibrosis quística. Las enfermedades y lesiones del sistema cardiovascular en las que está implicado el receptor A2b son, por ejemplo, cambios tisulares después de un infarto de miocardio y en la insuficiencia cardíaca. Son enfermedades de riñón por ejemplo insuficiencia renal y fallo renal. Una enfermedad de la sangre es por ejemplo la anemia de células falciformes. Son ejemplos de una degradación y transformación tisular en procesos cancerosos la invasión por células cancerosas del tejido sano (formación de metástasis) y la nueva configuración de vasos sanguíneos de abastecimiento (neoangiogénesis). Otra enfermedad inflamatoria en la que el receptor A2b desempeña un papel es, por ejemplo, la esclerosis múltiple.

20 La fibrosis pulmonar idiopática o fibrosis de pulmón idiopática (IPF) es una enfermedad pulmonar progresiva que lleva a la muerte sin tratamiento como promedio en el intervalo de 2,5 a 3,5 años después de efectuar el diagnóstico. Los pacientes, en el momento de efectuar el diagnóstico, la mayoría de las veces son mayores de 60 años y los hombres se ven afectados con una frecuencia ligeramente mayor que las mujeres. El comienzo de la enfermedad de la IPF es paulatino y está caracterizado por una insuficiencia respiratoria creciente y tos irritativa seca. La IPF pertenece al grupo de las neumonías intersticiales idiopáticas (IIP), un grupo heterogéneo de enfermedades pulmonares que está caracterizado por fibrosis e inflamación de diferente grado y que se diferencian con ayuda de criterios clínicos, de formación de imágenes e histológicos. Dentro de este grupo, la fibrosis pulmonar idiopática tiene una especial importancia a causa de su frecuencia y la evolución agresiva [Ley y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 431-440 (2011)]. La IPF puede presentarse o bien de forma esporádica o con frecuencia familiar. Actualmente no se han aclarado las causas. Sin embargo, en los últimos años se han encontrado numerosos indicios de que una lesión crónica del epitelio alveolar conduce a la liberación de citocinas/mediadores profibróticos, seguido de una mayor proliferación de fibroblastos y una formación incrementada de fibras de colágeno, por lo que se produce una fibrosis diseminada y la típica estructura a modo de panal del pulmón [Strieter y col., *Chest* 136, 1364-1370 (2009)]. Las consecuencias clínicas de transformación fibrótica son una reducción de la elasticidad del tejido pulmonar, una disminución de la capacidad de difusión así como la generación de una hipoxia grave. En cuanto a la función del pulmón se puede constatar correspondientemente un empeoramiento de la capacidad vital forzada (CVF) y de la capacidad de difusión (ALCO). Son comorbilidades esenciales e importantes en cuanto al pronóstico de la IPF la exacerbación aguda y la hipertensión pulmonar [Beck y col., *Pneumologie* 10, 105-111 (2013)]. La prevalencia de la hipertensión pulmonar en el caso de enfermedades pulmonares intersticiales se encuentra en el 10-40 % [Lettieri y col., *Chest* 129, 746-752 (2006); Behr y col., *Eur. Respir. J.* 31, 1357-1367 (2008)]. Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para la IPF, a excepción de trasplante de pulmón.

40 La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad pulmonar progresiva que conduce a la muerte sin tratamiento como promedio del intervalo de 2,8 años después de establecer el diagnóstico. De acuerdo con la definición, en una hipertensión pulmonar crónica existe una presión media pulmonar arterial (mPAP) de > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg con esfuerzo (valor normal < 20 mmHg). La fisiopatología de la hipertensión pulmonar está caracterizada por vasoconstricción y una remodelación de los vasos pulmonares. En la HP crónica se produce una neomuscularización en primer lugar de vasos pulmonares no muscularizados y la musculatura vascular de los vasos ya muscularizados aumenta en perímetro. Debido a esta creciente obliteración de la trayectoria de la corriente de pulmón se produce una sobrecarga progresiva del lado derecho del corazón que conduce a un menor rendimiento de eyección del lado derecho del corazón y termina finalmente en una insuficiencia cardíaca derecha [M. Humbert y col., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 13S-24S]. Aunque la hipertensión pulmonar arterial idiopática (o primaria) (IPAH) es una enfermedad muy rara, la hipertensión pulmonar secundaria (non-PAH PH, NPAHPH) está muy extendida y actualmente se supone que la HP es el tercer grupo de enfermedades cardiovasculares más frecuente después de la cardiopatía coronaria y la hipertensión arterial sistémica [Naeije, en: A. J. Peacock y col. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3ª edición, Hodder Arnold Publ., 2011, pág. 3]. La clasificación de la hipertensión pulmonar en distintos grupos de acuerdo con la respectiva etiología se realiza desde 2008 según la clasificación de Dana Point [D. Montana y G. Simonneau, en: A. J. Peacock y col. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3ª edición, Hodder Arnold Publ., 2011, pág. 197-206].

55 A pesar de todos los avances en la terapia de la HP hasta ahora no existe ninguna perspectiva de curación de esta grave enfermedad. Los tratamientos disponibles en el mercado (por ejemplo análogos de prostaciclina, antagonistas de receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa) están en disposición de mejorar la calidad de vida, la capacidad de esfuerzo corporal y el pronóstico de los pacientes. En este caso se trata de principios terapéuticos administrados por vía sistémica, que actúan en principio de forma hemodinámica, que influyen en el tono vascular. La aplicabilidad de estos medicamentos está limitada por los efectos secundarios en parte graves y/o las complejas formas de administración. El periodo de tiempo a lo largo del cual con una monoterapia específica se puede

estabilizar o mejorar la situación clínica de los pacientes es limitado (por ejemplo, a causa de un desarrollo de tolerancia). Finalmente se produce un aumento de escala en la terapia y, por tanto, una terapia de combinación en la que se deben administrar simultáneamente varios medicamentos. Actualmente, estos agentes terapéuticos convencionales están autorizados solo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (PAH). En formas secundarias de la HP, tales como por ejemplo EPOC-HP, estos principios terapéuticos (por ejemplo, Sildenafil, Bosentan) fracasaron en estudios clínicos, ya que como consecuencia de una vasodilatación no selectiva condujeron a una disminución (desaturación) del contenido arterial en oxígeno en los pacientes. La causa de esto es probablemente una influencia desfavorable en la adaptación de ventilación-perfusión dentro del pulmón en enfermedades pulmonares heterogéneas a causa de la administración sistémica de vasodilatadores no selectivos [I. Blanco y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 181, 270-278; D. Stolz y col., *Eur. Respir. J.* 2008, 32, 619-628].

Las nuevas terapias de combinación son una de las futuras opciones de tratamiento más prometedoras para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. En este contexto es de particular interés la exploración de nuevos mecanismos farmacológicos para el tratamiento de la HP [Ghofrani y col., *Herz* 2005, 30, 296-302; E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, 11, 609-619; T. Ito y col., *Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 719-733]. Sobre todo los nuevos enfoques terapéuticos de este tipo que se pueden combinar con los conceptos terapéuticos que ya están disponibles en el mercado podrían ser la base de un tratamiento más eficaz y conllevar por tanto una gran ventaja para los pacientes.

En el sentido de la presente invención, la expresión hipertensión pulmonar incluye subformas tanto primarias como secundarias (NPAHPH), tal como se han definido según la clasificación de Dana Point de acuerdo con su respectiva etiología [D. Montana y G. Simonneau, en: A. J. Peacock y col. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3ª edición, Hodder Arnold Publ., 2011, pág. 197-206; Hoepfer y col., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54 (1), Supl. pág. S85-S96]. A esto pertenece en particular en el grupo 1 la hipertensión pulmonar arterial (PAH), a la que pertenecen, entre otras, las formas idiopáticas y las familiares (IPAH o FPAH). Además, la PAH comprende también la hipertensión pulmonar persistente en neonatos así como la hipertensión pulmonar arterial asociada (APAH), que está asociada a colagenosis y, cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos, hipertensión portal, infecciones por VIH, la ingestión de determinados fármacos y medicamentos (por ejemplo de anorexígenos), con enfermedades con una significativa implicación venosa/capilar tales como la enfermedad pulmonar venooclusiva y la hemangiomatosis pulmonar capilar o con otras enfermedades tales como enfermedades de la glándula tiroidea, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas y esplenectomía. En el grupo 2 de la clasificación de Dana Point se compiló pacientes de HP con una enfermedad del lado izquierdo del corazón causal, tales como enfermedades ventriculares, auriculares o valvulares. El grupo 3 comprende formas de la hipertensión pulmonar que están asociadas a una enfermedad pulmonar, tal como por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial (ILD), fibrosis pulmonar (IPF) y/o una hipoxemia (por ejemplo síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de altura crónico, malformaciones constitucionales). Al grupo 4 pertenecen pacientes de HP con enfermedades trombóticas y/o embólicas crónicas, por ejemplo con obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales y distales (CTEPH) o con embolizaciones no trombóticas (por ejemplo como consecuencia de enfermedades tumorales, parásitos, cuerpos extraños). En el grupo 5 se agrupan formas menos frecuentes de la hipertensión pulmonar, tal como por ejemplo en pacientes con sarcoidosis, histiocitosis X o linfangiomatosis.

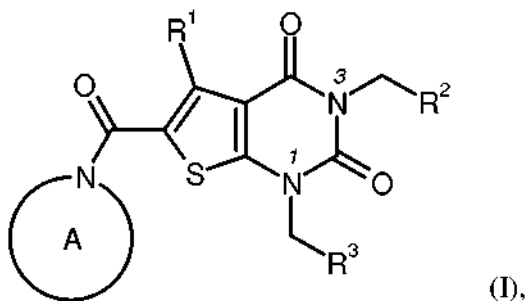
En el caso de síndrome de bronquiolititis obliterante (BOS) se trata de una reacción de rechazo crónica después de realizar el trasplante de pulmón. Dentro de los primeros cinco años después del trasplante de pulmón están afectados aproximadamente el 50-60 % de todos los pacientes, dentro de los primeros nueve años más del 90 % de los pacientes [Estenne y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 440-444 (2003)]. La causa de la enfermedad no se ha aclarado. A pesar de muchos avances en el tratamiento de los pacientes trasplantados, en los últimos años apenas ha cambiado la incidencia de BOS. El BOS es la complicación a largo plazo más importante en los trasplantes de pulmón y se considera el principal motivo de que las tasas de supervivencia se encuentren, al igual que antes, claramente por debajo de las de otros trasplantes de órganos. En el caso del BOS se trata de un acontecimiento inflamatorio que conlleva cambios del tejido pulmonar que afectan sobre todo a las vías respiratorias pequeñas. El daño y los cambios inflamatorios de las células epiteliales así como de las estructuras subepiteliales de las vías respiratorias de menor tamaño conducen, a causa de una regeneración no eficaz del epitelio y a una reparación tisular anómala, a una excesiva fibroproliferación. Se produce cicatrización y finalmente destrucción de los bronquiolos así como tapones de tejido de granulación en las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos, en ocasiones también con participación vascular. El diagnóstico se establece a causa de la función pulmonar. En el BOS se produce un empeoramiento del FEV1 en comparación con el promedio de los dos mejores valores medidos posquirúrgicamente. Actualmente no existe ningún tratamiento curativo del BOS. Una parte de los pacientes mejora con inmunosupresión intensificada, en los pacientes que no responden a ello se produce un empeoramiento permanente de tal modo que está indicado un nuevo trasplante (retrasplante).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar de progresión lenta que está caracterizada por una obstaculización del flujo respiratorio, que se causa por un enfisema pulmonar y/o una bronquitis crónica. Los primeros síntomas de la enfermedad se muestran por norma general a partir de la cuarta a quinta década de vida. En los años de vida sucesivos, con frecuencia empeora la disnea y se manifiesta tos, unido a una expectoración abundante y puntualmente purulenta y una respiración de estenosis hasta una insuficiencia respiratoria (disnea). El EPOC es en primera línea una enfermedad de fumadores: el hábito de fumar es responsable

del 90 % de todos los casos de EPOC y del 80-90 % de todas las muertes por EPOC. El EPOC es un gran problema médico y representa a nivel mundial la sexta causa de muerte más frecuente. De los seres humanos de más de 45 años están afectados aproximadamente el 4-6 %. A pesar de que la obstaculización del flujo respiratorio puede ser solo parcial y limitada en el tiempo, el EPOC no se puede curar. El objetivo del tratamiento, como consecuencia, es una mejora de la calidad de vida, una mitigación de los síntomas, la evitación de empeoramientos agudos y la ralentización de las alteraciones progresivas de la función pulmonar. Las farmacoterapias existentes que apenas han cambiado desde las últimas dos a tres décadas, son el uso de broncodilatadores para abrir las vías respiratorias bloqueadas y, en determinadas situaciones, corticoesteroides para restringir la inflamación del pulmón [P. J. Barnes, N. Engl. J. Med. 343, 269-280 (2000)]. La inflamación crónica del pulmón, causada por el humo de los cigarrillos u otras sustancias irritantes, es la fuerza impulsora del desarrollo de la enfermedad. El mecanismo subyacente incluye inmunocitos, que en el transcurso de la reacción inflamatoria del pulmón secretan proteasas y distintas citocinas que conducen a un enfisema pulmonar y remodelación de los bronquios. El objetivo de la presente invención consiste en facilitar nuevas sustancias que actúen como antagonistas potentes y selectivos del receptor A2b de adenosina y que, como tales, sean adecuadas para el tratamiento y/o la prevención en particular de enfermedades del pulmón y del sistema cardiovascular.

Por los documentos WO 98/54190-A1 y WO 00/12514-A1 se conocen tieno[2,3-d]pirimidindionas (tienouracilos) con actividad inmunosupresora. En el documento WO 02/064598-A1 y WO 2004/014916-A1 se describen derivados de pirimidina bicíclica como inhibidores de las metaloproteinasas de matriz (MMP), en particular de MMP-13. En el documento WO 2005/117890-A2 se desvelan otros derivados de pirimidina bicíclica como antagonistas de CCR2 para el tratamiento en particular de enfermedades inflamatorias y en el documento EP 1 847 541-A1 se reivindican derivados de pirimidina bicíclica como antagonistas de GnRH para el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas. En el documento US 7 928 111-B2 se describen derivados de tienopirimidinona con propiedades de intensificación del sabor. Por el documento WO 2007/103776-A2 se conocen tieno[2,3-d]pirimidindionas como antagonistas del receptor A2a de adenosina que son en particular adecuadas para el tratamiento de enfermedades del SNC y por adicciones. El documento WO 2009/037468 desvela 2-amino-4-carboxamido-tieno[3,2-d]pirimidinas como antagonistas del receptor A2b de adenosina para el tratamiento de EPOC. En el documento WO 2013/071169-A1 se reivindican tieno[2,3-d]pirimidindionas como inhibidores de ACC para el tratamiento de infecciones y enfermedades metabólicas.

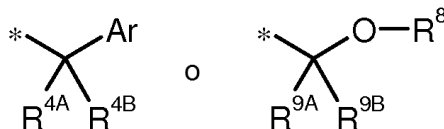
Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

R¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar sustituidos metilo y etilo hasta tres veces con flúor,

R² representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2,2-difluorovinilo, 3,3-difluoralilo o propargilo o a un grupo de fórmula



en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

Ar representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta dos átomos de nitrógeno de anillo,

pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo una o dos veces, de forma igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxilo o metoxi,

o

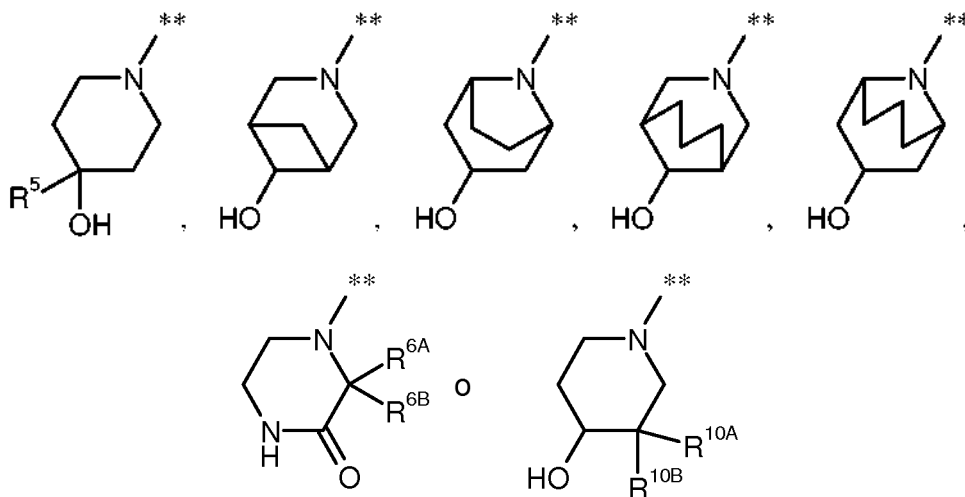
R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

R⁸ representa metilo o trifluorometilo

y
 R^{9A} y R^{9B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o trifluorometilo,
 R^3 representa alquilo (C_1-C_6), alqueniilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o [cicloalquil(C_3-C_7)]metilo,
 pudiendo estar sustituidos alquilo y alqueniilo hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor

5 y
 pudiendo estar sustituidos en alquilo y cicloalquilo hasta dos grupos CH_2 por -O- o -S-, a condición de que
 entre aquellos heteroátomos, incluyendo el átomo N^1 de uracilo, se encuentren al menos dos átomos de
 carbono,

10 y
 el anillo A representa un aza-heterociclo mono- o bicíclico de fórmula



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

15 R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,
 R^{6A} y R^{6B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,
 R^{10A} representa metilo, etilo, hidroxilo o metoxi

y

R^{10B} representa hidrógeno, metilo o etilo

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las
 sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales,
 solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I), mencionados a
 continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de
 25 los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y
 solvatos de las sales.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de
 acuerdo con la invención. También quedan comprendidas las sales que no son adecuadas por sí mismas para
 aplicaciones farmacéuticas, que sin embargo se pueden usar por ejemplo para el aislamiento, purificación o
 almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de
 ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido
 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido mentanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico,
 ácido toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido
 propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico,
 35 ácido glucónico, ácido benzoico y ácido pamoico.

Se denominan solvatos en el marco de la invención las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que
 forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son
 una forma especial de los solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el
 marco de la presente invención los hidratos.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros configuracionales o dado el caso también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en el caso de los atropoisómeros). La presente invención comprende por tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de forma conocida los constituyentes estereoisoméricamente unitarios; preferentemente se usan para esto procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aciral o quiral.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

- 10 La presente invención comprende también todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en este caso un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha reemplazado por otro átomo del mismo número atómico, sin embargo, con una masa atómica diferente de la masa atómica que aparece habitualmente o sobre todo en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención aquellos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad por ejemplo para investigar el mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el organismo; a causa de la capacidad de preparación y de detección comparativamente sencilla son adecuados para esto en particular compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Además, la incorporación de isótopos, tales como por ejemplo de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como por ejemplo a una prolongación de la semivida en el organismo o a una reducción de la dosis eficaz necesaria; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden representar por tanto dado el caso también una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar según procedimientos en general habituales conocidos por el experto en la materia, así por ejemplo según los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización, al emplearse en este caso modificaciones isotópicas correspondientes de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.
- 25 Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. En este caso, el término "profármacos" indica los compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, que sin embargo, durante su tiempo de permanencia en el organismo, se transforman por ejemplo por vía metabólica o hidrolítica en los compuestos de acuerdo con la invención.

- 30 En el marco de la presente invención, los sustituyentes y restos, a menos que se especifique de otro modo, tienen el siguiente significado:

Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₂-C₄) se refieren en el marco de la invención a un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

- 40 Alqueno (C₂-C₆) y alqueno (C₂-C₄) se refieren en el marco de la invención a un resto alqueno lineal o ramificado con un doble enlace y 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alqueno lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, prop-1-en-1-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-1-en-2-ilo (isopropenilo), 2-metilprop-2-en-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, but-3-en-1-ilo, pent-2-en-1-ilo, pent-3-en-1-ilo, pent-4-en-1-ilo, 3-metilbut-2-en-1-ilo y 4-metilpent-3-en-1-ilo.

Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₆) se refieren en el marco de la invención a un grupo cicloalquilo saturado monocíclico con 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 50 Heteroarilo de 5 miembros en la definición del grupo Ar representa un heterociclo aromático (heteroaromático) con en total 5 átomos de anillo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno de anillo y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo. Se prefiere imidazolilo.

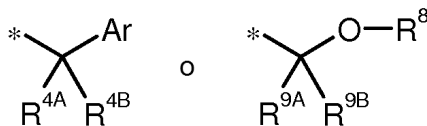
- 55 Heteroarilo de 6 miembros en la definición del grupo Ar representa un heterociclo aromático (heteroaromático) con en total 6 átomos de anillo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno de anillo y que está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. Se prefiere piridilo.

En el marco de la presente invención se cumple que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado es independiente entre sí. Cuando están sustituidos restos en los compuestos de acuerdo con la invención, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces a menos que no se especifique de otro modo. Se prefiere una sustitución con uno o con dos sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere en particular la sustitución con un sustituyente.

En una forma de realización determinada, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R² representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o propargilo o grupo de fórmula



en donde * marca el enlace al grupo CH₂,
Ar representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta dos átomos de nitrógeno de anillo, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo una o dos veces, de forma igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,
R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxilo o metoxi,

o
R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

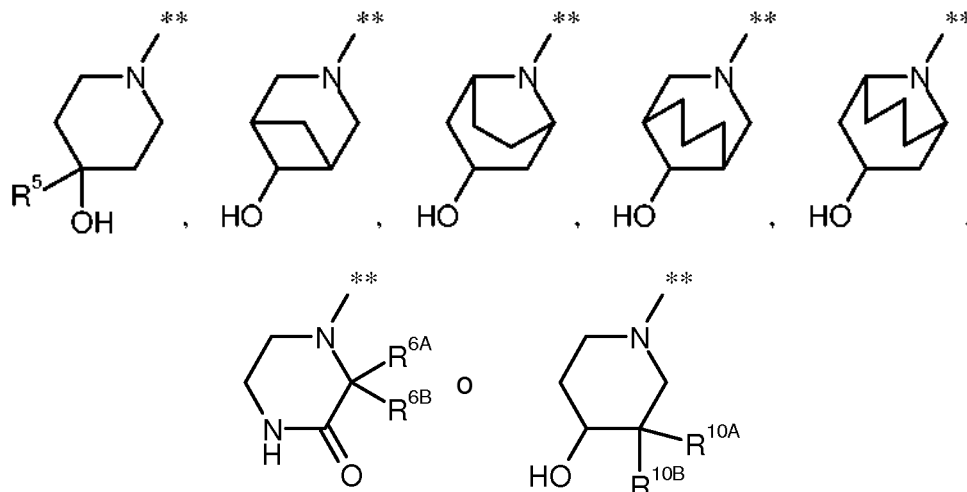
R³ representa metilo o trifluorometilo

y
R^{9A} y R^{9B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o [cicloalquil(C₃-C₇)]metilo, pudiendo estar sustituidos alquilo y alqueno hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor

y
pudiendo estar sustituidos en alquilo y cicloalquilo hasta dos grupos CH₂ por -O- o -S-, a condición de que entre tales heteroátomos, incluyendo el átomo de N¹ de uracilo, se encuentren al menos dos átomos de carbono,

y el anillo A representa un aza-heterociclo mono- o bicíclico de fórmula



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,
R^{6A} y R^{6B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,
R^{10A} representa metilo o etilo

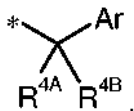
35 y

R^{10B} representa hidrógeno, metilo o etilo
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En otra forma de realización, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa hidrógeno, metilo, difluorometilo o trifluorometilo,

5 R² representa metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo o a un grupo de fórmula



en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

Ar significa fenilo o heteroarilo de 6 miembros con hasta dos átomos de nitrógeno de anillo, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo una o dos veces, de forma igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

10

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi

o

R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

15

R³ representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o [cicloalquil(C₃-C₇)]metilo,

pudiendo estar sustituidos alquilo y alquenilo hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor

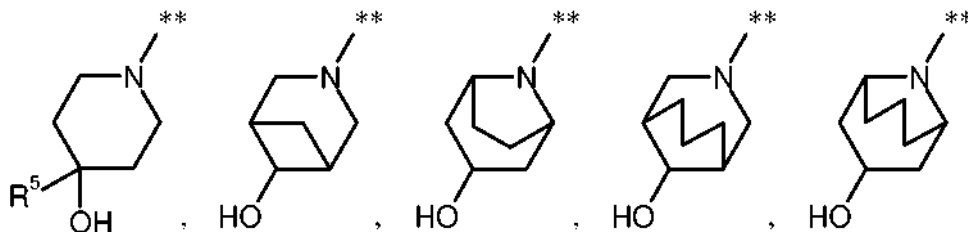
y

pudiendo estar sustituidos en alquilo y cicloalquilo hasta dos grupos CH₂ por -O- o -S-, a condición de que entre tales heteroátomos, incluyendo el átomo de N¹ de uracilo, se encuentren al menos dos átomos de carbono,

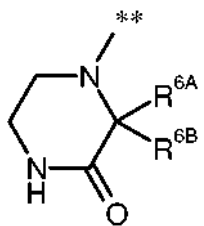
20

y

el anillo A representa un aza-heterociclo mono- o bicíclico de fórmula



25 o



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o hidroximetilo,

y

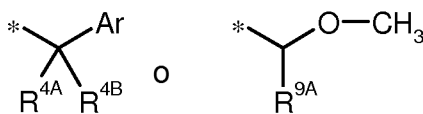
30 R^{6A} y R^{6B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo o 1-fluoroetilo,

R² representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 3,3-difluoroalilo o propargilo o a un grupo de fórmula



en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

Ar representa fenilo o piridilo,

pudiendo estar sustituidos fenilo y piridilo con flúor, cloro, metilo o metoxi,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,

o

R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo,

y

R^{9A} representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

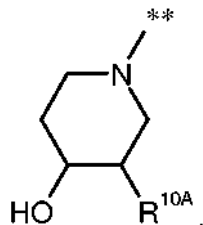
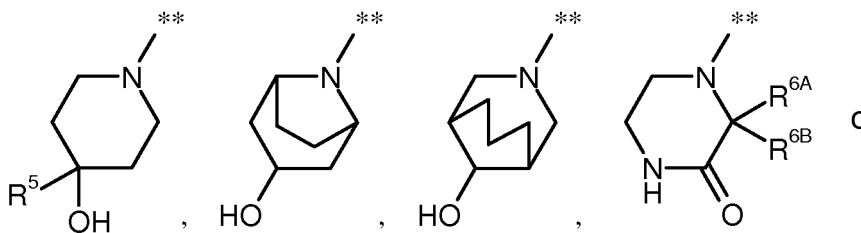
R³ representa alquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o [cicloalquil(C₃-C₆)]metilo, pudiendo estar sustituidos alquilo y alquenilo hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor

y

pudiendo estar sustituido en alquilo y cicloalquilo un grupo CH₂ por -O- o -S-, a condición de que entre un heteroátomo de este tipo y el átomo de N¹ de uracilo se encuentren al menos dos átomos de carbono,

y

el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,

y

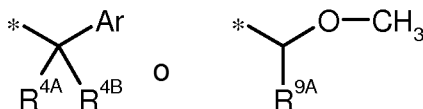
R^{10A} representa metilo o etilo

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En otra forma de realización preferente, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R² representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o propargilo o a un grupo de fórmula



en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

Ar representa fenilo o piridilo,

pudiendo estar sustituidos fenilo y piridilo con flúor, cloro, metilo o metoxi,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

5 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,

o

R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo,

y

10 R^{9A} representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o [cicloalquil(C₃-C₆)]metilo,

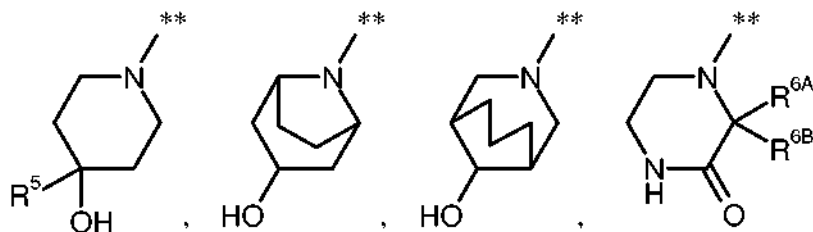
pudiendo estar sustituidos alquilo y alquenilo hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor

y

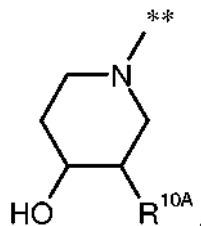
15 pudiendo estar sustituido en alquilo y cicloalquilo un grupo CH₂ por -O- o -S-, a condición de que entre un heteroátomo de este tipo y el átomo de N¹ de uracilo se encuentren al menos dos átomos de carbono,

y

el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



o



20

en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

R^{6A} y R^{6B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,

y

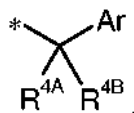
25 R^{10A} representa metilo o etilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En otra forma de realización preferente, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo o trifluorometilo,

R² representa metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo o a un grupo de fórmula



30

en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

Ar representa fenilo o piridilo,

pudiendo estar sustituidos fenilo y piridilo con flúor, cloro, metilo o metoxi,

R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,

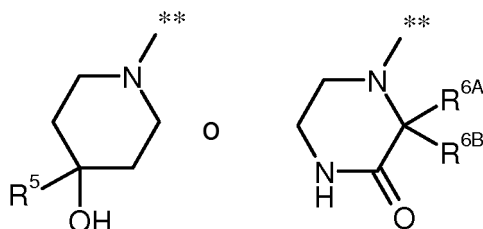
35 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi

o

R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo,

5 R^3 representa alquilo (C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o [cicloalquil(C_3-C_6)]metilo, pudiendo estar sustituidos alquilo y alquenilo hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor y pudiendo estar sustituido en alquilo y cicloalquilo un grupo CH_2 por -O- o -S-, a condición de que entre un heteroátomo de este tipo y el átomo de N^1 de uracilo se encuentren al menos dos átomos de carbono,

y el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

10 R^5 representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o hidroximetilo,
y R^{6A} y R^{6B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que

15 R^1 representa metilo o etilo,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

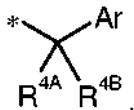
Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa difluorometilo o trifluorometilo,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa metilo, etilo o isopropilo,
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa propargilo,

25 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa un grupo de fórmula



en donde * marca el enlace al grupo CH_2 ,

30 Ar representa fenilo que puede estar sustituido con flúor, cloro, metilo o metoxi,

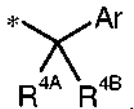
R^{4A} representa hidrógeno
y

R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que

R² representa un grupo de fórmula

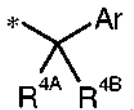


- 5 en donde * marca el enlace al grupo CH₂,
Ar representa fenilo que puede estar sustituido con flúor, cloro, metilo o metoxi,
R^{4A} representa hidrógeno o metilo
y
R^{4B} representa hidroxilo

10 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que

R² representa un grupo de fórmula

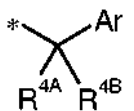


- 15 en donde * marca el enlace al grupo CH₂,
Ar representa fenilo que puede estar sustituido con flúor, cloro, metilo o metoxi,
y
R^{4A} y R^{4B} representan en cada caso flúor o están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono que están unidos un anillo de ciclopropilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que

R² representa un grupo de fórmula

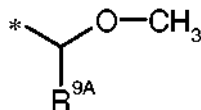


- 25 en donde * marca el enlace al grupo CH₂,
Ar representa piridilo
y
R^{4A} y R^{4B} representan en cada caso hidrógeno,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que

R² representa un grupo de fórmula



- 30 en donde * marca el enlace al grupo CH₂ y
R^{9A} representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que

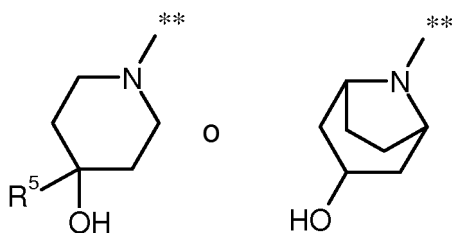
- 35 R³ representa alquilo (C₂-C₄), alqueniilo (C₂-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆),
en donde alquilo y alqueniilo pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

y en donde en alquilo y cicloalquilo un grupo CH₂ puede estar sustituido por -O- o -S-, a condición de que entre un heteroátomo de este tipo y el átomo de N¹ de uracilo se encuentren al menos dos átomos de carbono,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 5 Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que R³ representa 2,2,2-trifluoroetilo o (trifluorometoxi)metilo así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula

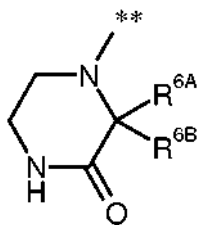


10

en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo y

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 15 Otra forma de realización particular de la presente invención representa compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula

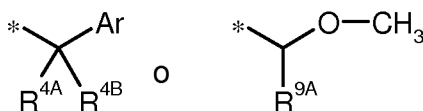


en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo y

- 20 R^{6A} y R^{6B} representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,
R² representa metilo, etilo, isopropilo o propargilo o a un grupo de fórmula



25

en donde * marca el enlace al grupo CH₂, Ar representa fenilo, 3-piridilo o 4-piridilo, pudiendo estar sustituido fenilo en posición *meta* o *para* con flúor o en posición *orto* con flúor, cloro o metilo, R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo, R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,

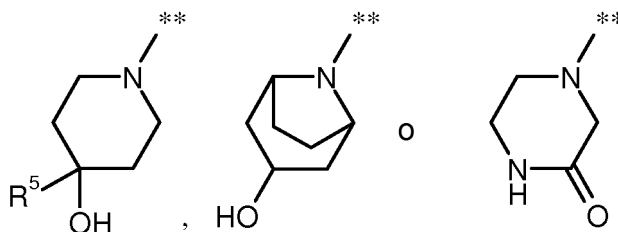
30

R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo,

y R^{9A} representa metilo o trifluorometilo,

5 R³ representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-difluoroprop-2-en-1-ilo, metoximetilo, (trifluorometoxi)-metilo o [(trifluorometil)sulfanil]metilo,

y el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



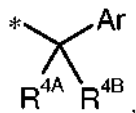
10 en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo y

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 En otra forma de realización particularmente preferente, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R¹ representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,

R² representa metilo, etilo, isopropilo o propargilo o a un grupo de fórmula

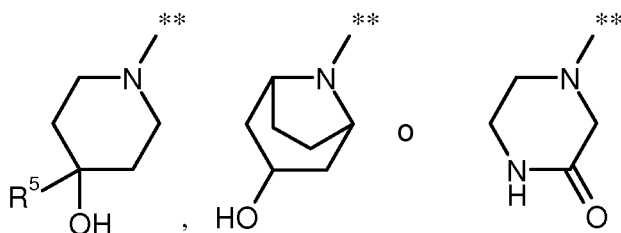


20 en donde * marca el enlace al grupo CH₂, Ar representa fenilo, 3-piridilo o 4-piridilo, pudiendo estar sustituido fenilo en posición *meta*- o *para* con flúor o en posición *orto* con flúor, cloro o metilo, R^{4A} representa hidrógeno o flúor, R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,

25 o R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo,

R³ representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-difluoroprop-2-en-1-ilo, metoximetilo, (trifluorometoxi)-metilo o [(trifluorometil)sulfanil]metilo,

30 y el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



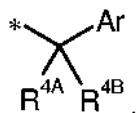
en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo y

R⁵ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En otra forma de realización particularmente preferente, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

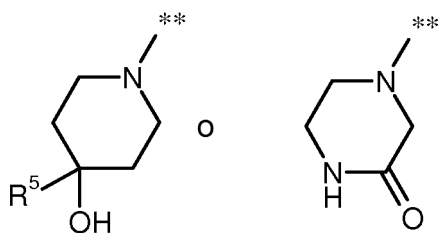
- 5 R^1 representa metilo,
 R^2 representa metilo, etilo, isopropilo o un grupo de fórmula



- 10 en donde * marca el enlace al grupo CH_2 ,
 Ar representa fenilo o 3-piridilo,
 pudiendo estar sustituido fenilo en posición *orto* con flúor, cloro o metilo,
 R^{4A} representa hidrógeno

y
 R^{4B} representa hidrógeno, metilo o metoxi,
 R^3 representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3-difluoroprop-2-en-1-ilo, metoximetilo o (trifluorometoxi)-metilo,

- 15 y
 el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo
 y

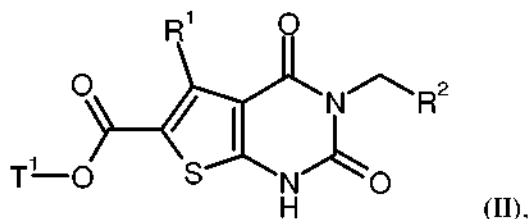
- 20 R^5 representa hidrógeno, metilo o hidroximetilo,
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de los restos discrecionalmente también por definiciones de restos de otras combinaciones.

- 25 Son muy particularmente preferentes combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque

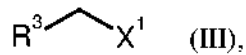
[A-1] un compuesto de fórmula (II)



- 30 en la que R^1 y R^2 tienen los significados que se han indicados anteriormente
 y

T^1 representa alquilo (C_1 - C_4) o bencilo

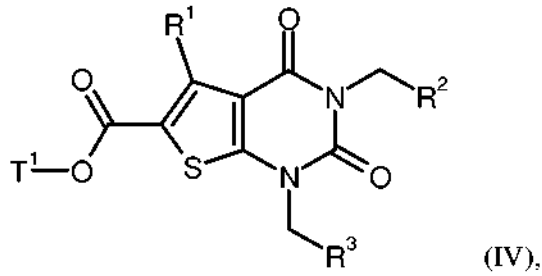
se alquila en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



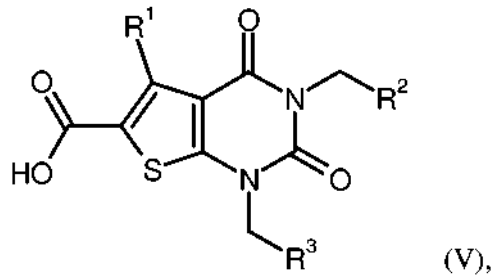
en la que R^3 tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

X^1 representa un grupo saliente tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

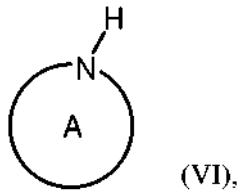
5 hasta dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y T^1 tienen los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se escinde el resto éster T^1 y el ácido carboxílico obtenido de este modo de fórmula (V)

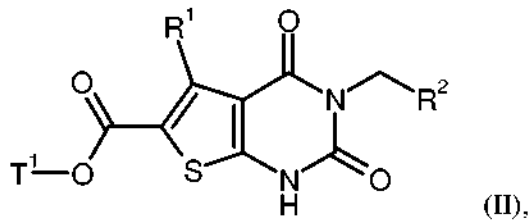


10 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se han indicado anteriormente, se acopla entonces con activación de la función carboxilo con una amina de fórmula (VI)

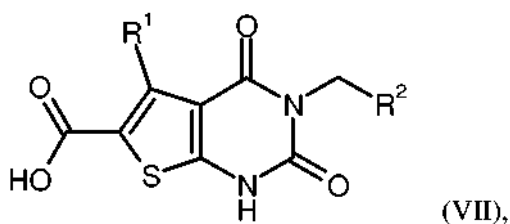


en la que el anillo A tiene el significado que se ha indicado anteriormente o, en una secuencia modificada de las anteriores etapas de reacción,

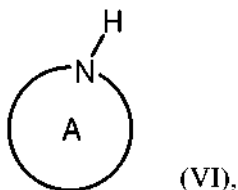
15 [A-2] el compuesto de fórmula (II)



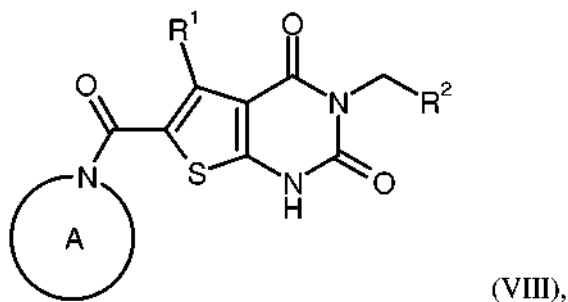
en la que R^1 , R^2 y T^1 tienen los significados que se han indicado anteriormente, se convierte en primer lugar mediante escisión del resto éster T^1 en el ácido carboxílico de fórmula (VII)



en la que R¹ y R² tienen los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se acopla con activación de la función carboxilo con una amina de fórmula (VI)



5 en la que el anillo A tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (VIII)

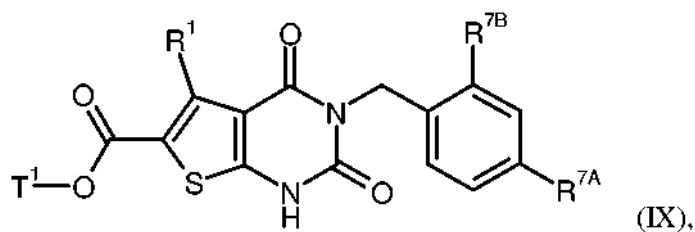


en la que R¹, R² y el anillo A tienen los significados que se han indicado anteriormente y se alquila este a continuación en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



en la que R³ y X¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente,

[B] en primer lugar un compuesto protegido con N³ de fórmula (IX)

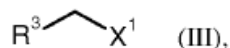


15 en la que R¹ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente

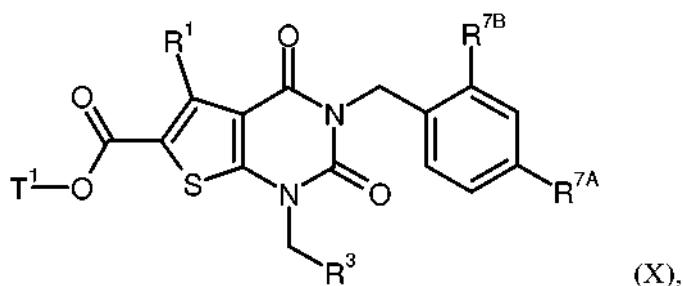
y

R^{7A} y R^{7B} se refieren independientemente entres sí a hidrógeno o metoxi,

se alquila en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)

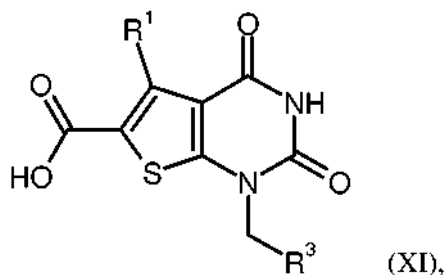


en la que R³ y X¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (X)



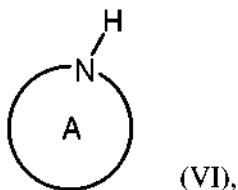
en la que R^1 , R^3 , R^{7A} , R^{7B} y T^1 tienen los significados que se han indicado anteriormente,

después se escinde mediante tratamiento con un ácido de Lewis fuerte tal como tricloruro de aluminio simultáneamente el grupo N^3 -bencilo y el resto éster T^1 , el ácido carboxílico obtenido de este modo de fórmula (XI)



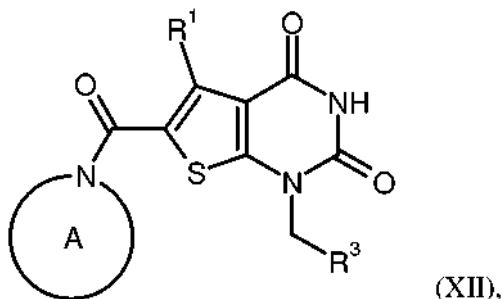
5

en la que R^1 y R^3 tienen los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se acopla con activación de la función carboxilo con una amina de fórmula (VI)

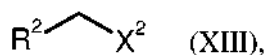


10

en la que el anillo A tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (XII)



en la que R^1 , R^3 y el anillo A tienen los significados que se han indicado anteriormente, y el último entonces o bien (a) en presencia de una base se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII)

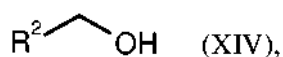


15 en la que R^2 tiene el significado que se ha indicado anteriormente

y

X^2 representa un grupo saliente tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato o bien (b) en presencia de una fosfina adecuada y un azodicarboxilato se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV)

20



en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente

y los compuestos preparados de este modo de fórmula (I) se convierten dado el caso con los correspondientes (I) disolventes y/o (ii) ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5 En los procedimientos que se han descrito previamente dado el caso puede ser necesario o ventajoso mantener protegido temporalmente un grupo hidroxilo presente en el compuesto de amina de fórmula (VI) durante el acoplamiento de esta amina [reacciones (V) + (VI) → (I), (VII) + (VI) → (VIII) o (XI) + (VI) → (XII)] y/o en las posteriores reacciones de alquilación [(VIII) + (III) → (I) o (XII) + (XIII) o (XIV) → (I)] y no liberar el mismo hasta el final de la secuencia de reacción de nuevo. Para este fin son adecuados grupos protectores hidroxilo habituales tales como acetilo, pivaloilo, benzoilo, *terc*-butilo, 2-(trimetilsilil)etilo, bencilo, trifenilmetilo, metoximetilo, 2-(trimetilsilil)-
10 etoximetilo, tetrahidropiran-2-ilo, trimetilsililo, triisopropilsililo o *terc*-butildimetilsililo. Preferentemente se usa acetilo como grupo protector de hidroxilo.

Así mismo puede ser apropiado bloquear temporalmente un grupo NH amídico presente en el compuesto (VI) para evitar problemas de selectividad en las posteriores reacciones de alquilación en la parte de uracilo de la molécula [véanse las reacciones (VIII) + (III) → (I) o (XII) + (XIII) o (XIV) → (I)]. Para esto son adecuados grupos protectores de amida conocidos tales como alilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, metoximetilo o benciloximetilo.
15

La introducción y la retirada de los grupos protectores mencionados se realiza según procedimientos en general habituales [véase por ejemplo T. W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999].

20 Como disolvente inerte para las reacciones de alquilación (II) + (III) → (IV), (VIII) + (III) → (I), (IX) + (III) → (X) y (XII) + (XIII) → (I) son adecuados en particular, éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil-*terc*-butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter de bis(2-metoxietilo) o disolventes apróticos polares tales como acetonitrilo, butironitrilo, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP).
25 Así mismo es posible emplear mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usa *N,N*-dimetilformamida.

Como base son adecuadas para estas reacciones de alquilación en particular bases inorgánicas habituales. A estas pertenecen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, sodio o potasio, hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio o potasio, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio o hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio. Preferentemente se
30 emplea carbonato de cesio.

Las reacciones mencionadas se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C.

La escisión del grupo éster T¹ en las etapas del procedimiento (IV) → (V) y (II) → (VII) se lleva a cabo según procedimientos habituales al tratar el éster en un disolvente inerte con un ácido o una base, transformándose en la última variante la sal que se produce en primer lugar del ácido carboxílico mediante posterior tratamiento con ácido
35 en el ácido carboxílico libre. En el caso del éster de *terc*-butilo se realiza la escisión de éster preferentemente con un ácido. Los ésteres de metilo y etilo se escinden preferentemente mediante una base. Los ésteres de bencilo se pueden escindir como alternativa también mediante hidrogenación (hidrogenólisis) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón activado.

40 Como disolventes inertes para estas reacciones son adecuados agua y los disolventes orgánicos habituales para una escisión de éster. A estos pertenecen en particular alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, éteres tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano u otros disolventes tales como diclorometano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Así mismo es posible emplear mezclas de estos disolventes. En el caso de una hidrólisis de éster básica se usan preferentemente mezclas de agua con tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol y/o etanol. En el caso de la reacción
45 con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno preferentemente 1,4-dioxano, en cada caso en condiciones anhidras.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales para una reacción de hidrólisis. A estas pertenecen en particular hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo tales como carbonato de sodio, potasio o calcio. Preferentemente se emplea hidróxido de litio.
50

Como ácidos son adecuados para la escisión de éster en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Preferentemente se usan cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético.

55 La escisión de éster se realiza por norma general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a de 0 °C a +50 °C.

Las reacciones de acoplamiento (V) + (VI) → (I), (VII) + (VI) → (VIII) y (XI) + (VI) → (XII) [formación de amida] se pueden llevar a cabo con ayuda de un agente de condensación o activación o se pueden realizar a través del paso intermedio de los correspondientes cloruros de ácido carboxílico.

5 Como tales agentes de condensación o activación son adecuados por ejemplo carbodiimidias tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-d ciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acil-amino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α -clorenaminas tales como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo tales como anhídrido de ácido propanofosfónico, éster de dietilo de ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) o compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado del caso en combinación con otros coadyuvantes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y como bases carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, o bases de aminas terciarias tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Se emplea preferentemente hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en combinación con *N,N*-diisopropiletilamina, o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina.

En la conducción de la reacción de dos pasos a través de los correspondientes cloruros de ácido carboxílico se lleva a cabo el acoplamiento con el componente de amina (VI) en presencia de una base auxiliar habitual tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-*N,N*-di-metilaminopiridina (DMAP), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); preferentemente se usa *N,N*-diisopropiletilamina. La preparación de los propios cloruros de ácido carboxílico tiene lugar de la forma habitual mediante tratamiento del ácido carboxílico (V), (VII) o (XI) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente inerte tal como diclorometano.

Los disolventes inertes para las reacciones de acoplamiento mencionadas son por ejemplo éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil-*terc*-butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter de bis(2-metoxietilo), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o disolventes apróticos polares tales como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Se pueden emplear también mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usan diclorometano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de los mismos.

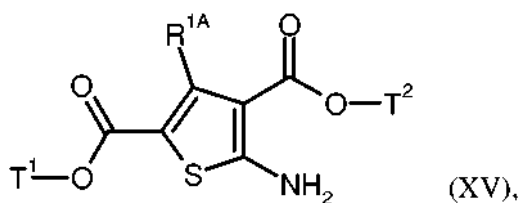
Los acoplamientos se llevan a cabo por norma general en un intervalo de temperatura de 20 °C a +60 °C, preferentemente a de 0 °C a +40 °C.

La escisión simultánea del grupo protector de *N*³-bencilo y del resto éster T¹ en la etapa del procedimiento (X) → (XI) se realiza de forma apropiada mediante tratamiento de (X) con un ácido de Lewis fuerte, tal como en particular exceso de tricloruro de aluminio, en un disolvente inerte tal como tolueno, xileno o clorobenceno en un intervalo de temperatura de +20 °C a +120 °C, preferentemente en el intervalo de temperatura de +40 °C a +70 °C.

45 La reacción de (XII) + (XIV) → (I) se lleva a cabo en las condiciones habituales de una "reacción de Mitsunobu" en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) [véase por ejemplo D. L. Hughes, Org. Reactions 42, 335 (1992); D. L. Hughes, Org. Prep. Proced. Int. 28 (2), 127 (1996)]. Como disolvente inerte para esta reacción se usa preferentemente tetrahidrofurano.

Las etapas del procedimiento que se han descrito anteriormente se pueden llevar a cabo a presión normal, aumentada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar); en general se trabaja en cada caso a presión normal.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R¹ representa metilo o etilo se pueden preparar al hacerse reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



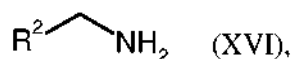
en la que T¹ tiene el significado que se ha indicado anteriormente,

R^{1A} representa metilo o etilo

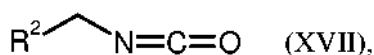
y

5 T² representa metilo o etilo,

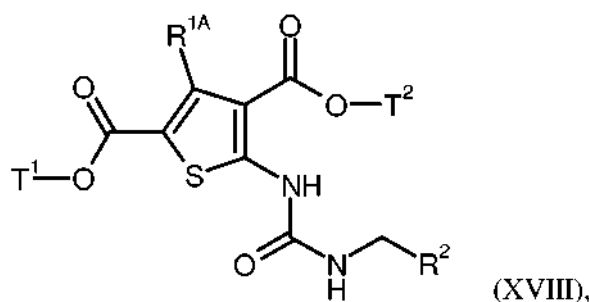
en presencia de una base o bien (a) en primer lugar con un equivalente de fosfeno tal como *N,N'*-carbonildiimidazol y después con una amina de fórmula (XVI)



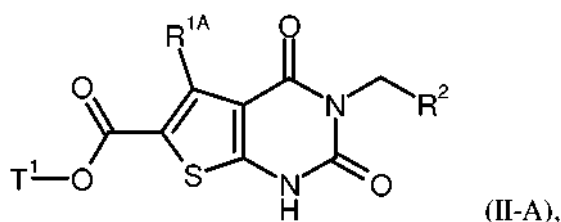
10 en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, o bien (b) con un isocianato de fórmula (XVII)



en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (XVIII)



15 en la que R^{1A}, R², T¹ y T² tienen los significados que se han indicado anteriormente, y al ciclar el mismo entonces mediante tratamiento con una base hasta dar el compuesto de fórmula (II-A)



en la que R^{1A}, R² y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente.

20 Son disolventes inertes para la transformación del aminotiofeno (XV) en el derivado de urea (XVIII) con ayuda de *N,N'*-carbonildiimidazol y la amina (XVI) o mediante el isocianato (XVII) por ejemplo éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil-*terc*-butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter de bis(2-metoxietilo), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno o disolventes apróticos polares tales como acetona, metiletilcetona, acetonitrilo, butironitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Se pueden emplear también mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa diclorometano o tetrahidrofurano.

25

Como base auxiliar se usan para estas reacciones preferentemente bases de aminas terciarias tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina (NMM), *N*-metilpiperidina (NMP), *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP); se prefiere trietilamina.

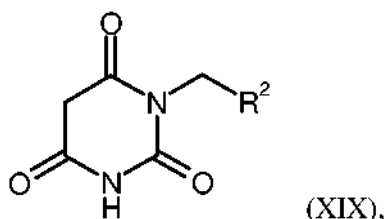
- 5 Como equivalente de fosgeno se pueden considerar, aparte de *N,N'*-carbonildiimidazol, como alternativa también cloroformiato de triclorometilo ("difosgeno"), carbonato de bis(triclorometilo) ("trifosgeno") o reactivos similares.

Las reacciones se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +20 °C a +60 °C.

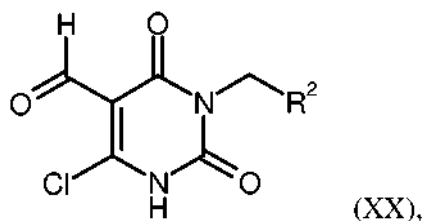
- 10 La reacción de ciclación inducida por base (XVIII) → (II-A) se realiza preferentemente con ayuda de un alcoholato de metal alcalino tal como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *tert*-butilato de sodio o potasio en el correspondiente alcohol como disolvente o con ayuda de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio potasio en tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida como disolvente inerte; preferentemente se usa etanolato de sodio en etanol. Por norma general se lleva a cabo la reacción en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +20 °C a +60 °C [para la secuencia de síntesis (XV) → (XVIII) → (II-A) en general compárese por ejemplo también con los procedimientos descritos en el documento EP 1 847 541-A1 para la preparación de otros derivados de tienouracilo].

A su vez, los compuestos de fórmula (XV) se pueden obtener por vías conocidas por la bibliografía a través de la reacción de 3 componentes de un éster de ácido acetoacético o de ácido β-cetovalérico (para R^{1A} = metilo o etilo) con un éster de ácido α-cianoacético y azufre elemental ["reacción de Gewald"; véase por ejemplo McKibben y col., Tetrahedron Lett. 40, 5471 - 5474 (1999) y otra bibliografía allí citada].

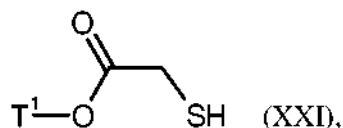
- 20 Los compuestos de fórmula (II) en la que R¹ representa hidrógeno se pueden preparar al convertirse un compuesto de fórmula (XIX)



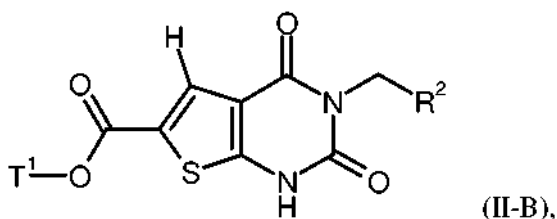
en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, con una mezcla de oxiclورو de fósforo y *N,N*-dimetilformamida en un compuesto de fórmula (XX)



- 25 en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, y se condensa el mismo entonces en presencia de una base con un éster de ácido α-mercaptoacético de fórmula (XXI)



- 30 en la que T¹ tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (II-B)



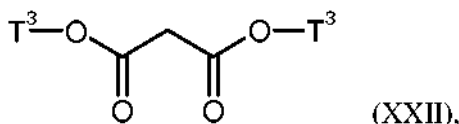
en la que R^2 y T^1 tienen los significados que se han indicado anteriormente.

5 La conversión del derivado de ácido barbitúrico (XIX) en la 6-cloro-5-formilpirimidinona (XX) se realiza a través de una reacción de Vilsmaier-Haack regioselectiva mediante el tratamiento de (XIX) con una mezcla preformada de oxiclورو de fósforo y *N,N*-dimetilformamida que se emplea en un gran exceso y que al mismo tiempo sirve también de disolvente [compárese por ejemplo con K. Tanaka y col., Chem. Pharm. Bull. 35 (4), 1397-1404 (1987)]. La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de +20 °C a +120 °C.

10 Las bases adecuadas para la posterior reacción de condensación $(XX) + (XXI) \rightarrow (II-B)$ son en particular carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, alcoholatos de metal alcalino tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *tert*-butilato de sodio o potasio o hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio o potasio; preferentemente se usa carbonato de sodio o potasio [compárese también con K. Hirota y col., J. Heterocycl. Chem. 27 (3), 717 - 721 (1990)].

15 La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, isopropanol o *tert*-butanol o en un disolvente aprótico polar inerte, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (MPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP), en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, habiendo resultado ventajosa una conducción de la reacción con irradiación con microondas. Preferentemente se usa etanol como disolvente.

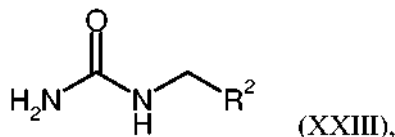
Los compuestos de fórmula (XIX), a su vez, se pueden preparar según un procedimiento habitual mediante condensación inducida por base de un éster de ácido malónico de fórmula (XXII)



20 en la que

T^3 representa metilo o etilo,

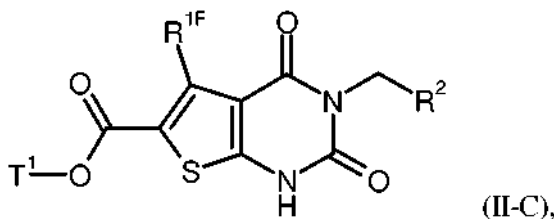
con un derivado de urea de fórmula (XXIII)



en la que R^2 tiene el significado que se indica anteriormente.

25 La condensación $(XXII) + (XXIII) \rightarrow (XIX)$ se realiza habitualmente con ayuda de un alcoholato de metal alcalino tal como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *tert*-butilato de sodio o potasio en el correspondiente alcohol como disolvente o con ayuda de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o potasio en tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida como disolvente inerte; preferentemente se usa etanolato de sodio en etanol. La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C.

30 Los compuestos de fórmula (II) en la que R^1 representa difluorometilo o trifluorometilo no se pueden obtener, o solo con malos rendimientos (<10 %) según los procedimientos que se han descrito anteriormente (para R^1 = metilo, etilo o hidrógeno). Otro objeto de la presente invención es, por tanto, un nuevo procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II-C)



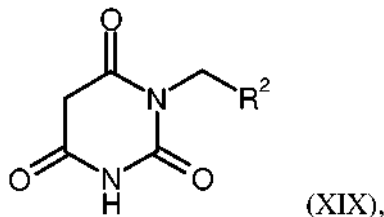
35 en la que R^2 tiene el significado que se ha indicado anteriormente,

R^{1F} representa difluorometilo o trifluorometilo

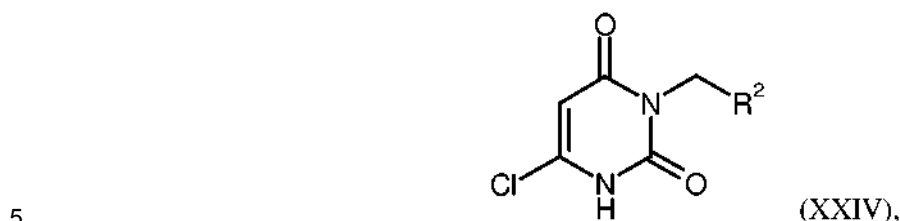
y

T^1 representa alquilo (C_1 - C_4) o bencilo,

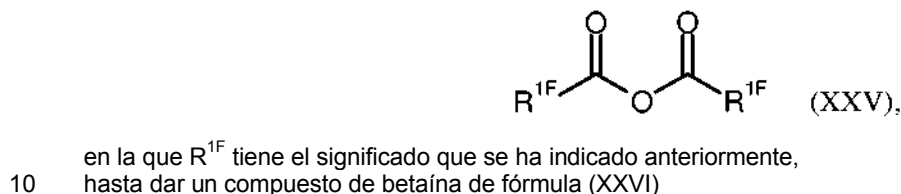
caracterizado porque se convierte en un compuesto de fórmula (XIX)



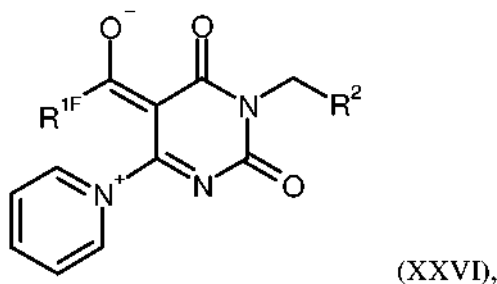
en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, con oxicloruro de fósforo en un compuesto de fórmula (XXIV)



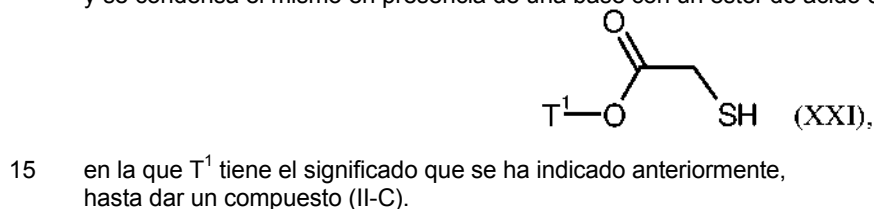
en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, después se hace reaccionar en presencia de exceso de piridina con un anhídrido de fórmula (XXV)



en la que R^{1F} tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de betaina de fórmula (XXVI)



en la que R^{1F} y R² tienen los significados que se han indicado anteriormente, y se condensa el mismo en presencia de una base con un éster de ácido α-mercaptoacético de fórmula (XXI)



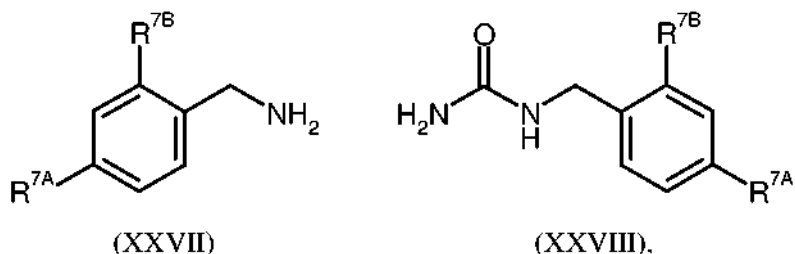
en la que T¹ tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto (II-C).

La transformación del derivado de ácido barbitúrico (XIX) en la 6-cloropirimidinona (XXIV) se lleva a cabo con ayuda de exceso de oxocloruro de fósforo en un alcohol acuoso, tal como metanol o etanol, como disolvente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C.

20 La siguiente conversión en la enolato-betaína de piridinio (XXVI) se realiza basándose en un procedimiento descrito en la bibliografía para la síntesis de derivados de cromona 3-sustituidos [I. Yokoe y col., Chem. Pharm. Bull. 42 (8), 1697-1699 (1994)] al tratarse la 6-cloropirimidinona (XXIV) en presencia de un mayor exceso de piridina (aproximadamente diez veces) con el anhídrido (XXV). La reacción se lleva a cabo por norma general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +40 °C y como disolvente inerte se usa preferentemente acetonitrilo.

25 La condensación de la betaína (XXVI) con el éster de ácido mercaptoacético (XXI) hasta dar el compuesto objetivo (II-C) se lleva a cabo finalmente de manera análoga como se ha descrito anteriormente para la reacción (XX) + (XXI) → (II-B), siendo ventajosa también en este caso una conducción de la reacción con irradiación con microondas.

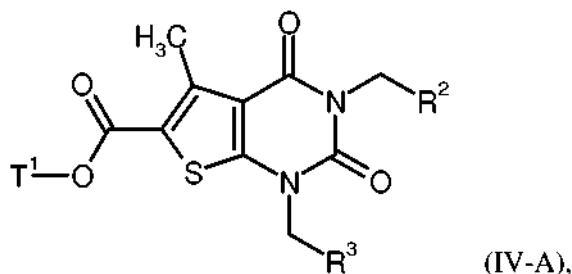
Los intermedios protegidos temporalmente en el átomo N³ de uracilo de fórmula (IX) del procedimiento [B] se pueden obtener de forma análoga con ayuda de las secuencias de reacción que se han descrito anteriormente al emplearse allí en lugar de los compuestos (XVI), (XVII) o (XXIII) los correspondientes derivados de bencilo, tales como por ejemplo compuestos de fórmula (XXVII) o (XXVIII)



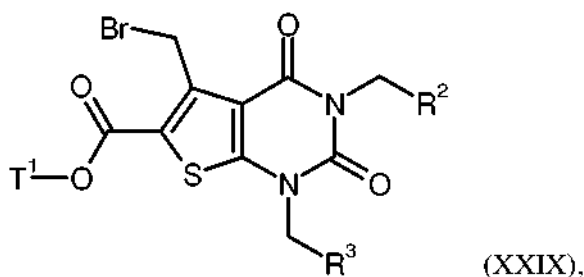
5

en las que R^{7A} y R^{7B} tienen los significados que se han indicado anteriormente.

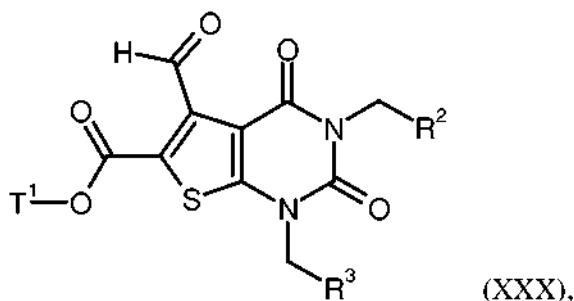
También se pueden obtener compuestos de fórmula (IV) en la que R¹ representa difluorometilo al preparar partiendo de un compuesto de fórmula (IV-A)



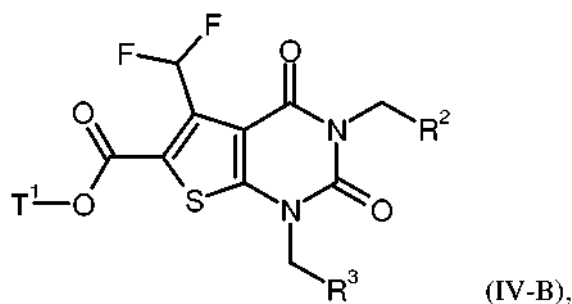
10 en la que R², R³ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, en primer lugar mediante tratamiento con *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) catalítico el compuesto de bromometilo (XXIX)



15 en la que R², R³ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, al oxidar el mismo a continuación según procedimientos conocidos hasta dar el compuesto de formilo (XXX)



en la que R², R³ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, y al fluorar entonces hasta dar el compuesto de difluorometilo (IV-B)

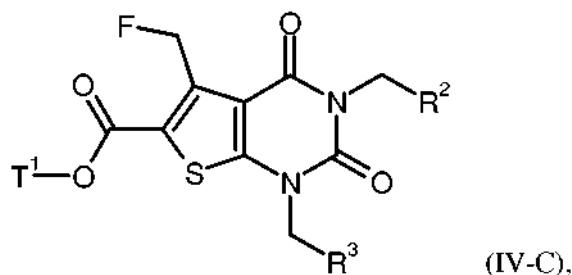


en el que R², R³ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente.

5 La oxidación en la etapa de reacción (XXIX) → (XXX) se lleva a cabo preferentemente con ayuda de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) en presencia de tamiz molecular [compárese por ejemplo con Levine, R. y col., J. Am. Chem. Soc. 2014, 136 (19), 7132 - 7139]. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +25 °C en un disolvente inerte tal como por ejemplo acetonitrilo.

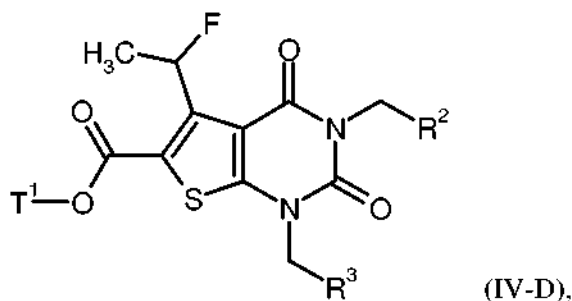
10 Para la desoxifluoración en la etapa de procedimiento (XXX) → (IV-B) son adecuados agentes conocidos tales como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), trifluoruro de morfolinoazufre (morfo-DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil) aminoazufre (Deoxo-Fluor®). La reacción se lleva a cabo habitualmente en un intervalo de temperatura de -10 °C a +25 °C en un disolvente inerte tal como por ejemplo diclorometano o tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (IV) en la que R¹ representa fluorometilo, es decir, compuestos de fórmula (IV-C)

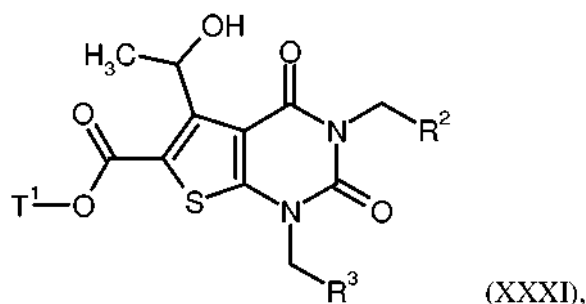


15 en la que R², R³ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, se pueden preparar de forma sencilla mediante reacción de sustitución del compuesto de bromometilo que se ha descrito anteriormente (XXIX) con un fluoruro, tal como por ejemplo fluoruro de potasio, fluoruro de cesio o fluoruro de tetra-butilamonio (TBAF). La reacción se realiza por norma general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C en un disolvente inerte tal como acetona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

20 Se pueden obtener compuestos de fórmula (IV) en la que R¹ representa 1-fluoroetilo, es decir, compuestos de fórmula (IV-D)



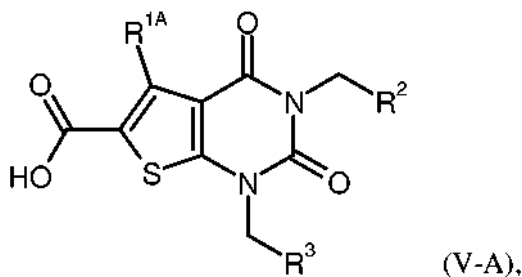
en la que R², R³ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, al convertir el compuesto de formilo (XXX) que se ha descrito anteriormente con bromuro de metilmagnesio en condiciones habituales a aproximadamente 0 °C en el compuesto de 1-hidroxietilo (XXXI)



5 en la que R^2 , R^3 y T^1 tienen los significados que se han indicado anteriormente, y al tratar el mismo entonces de forma análoga, tal como se ha descrito anteriormente para la transformación (XXX) \rightarrow (IV-B) con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de bis-(2-metoxietil) aminoazufre (Deoxo-Fluor®).

Los intermedios que se pueden obtener de este modo de fórmula (IV-B), (IV-C) o (IV-D) se siguen haciendo reaccionar entonces de acuerdo con la secuencia de reacción (IV) \rightarrow (V) y (V) descrita previamente en [A-1] (IV) \rightarrow (V) y (V) + (VI) \rightarrow (I) hasta dar los correspondientes compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I).

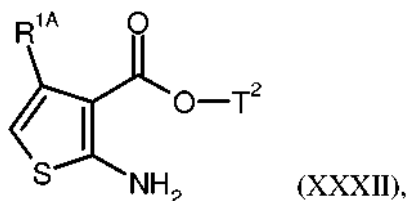
Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (V-A)



10 en la que R^2 y R^3 tienen los significados que se han indicado anteriormente y

R^{1A} representa metilo o etilo,

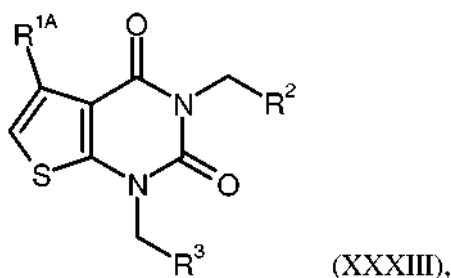
consiste en que se convierte un compuesto de fórmula (XXXII)



15 en la que R^{1A} tiene el significado que se ha indicado anteriormente y

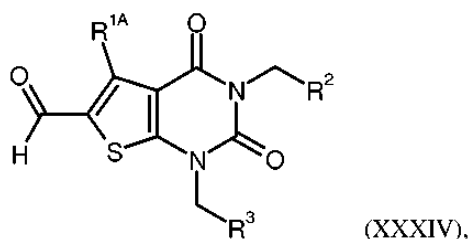
T^2 representa metilo o etilo,

20 en primer lugar en analogía a la secuencia de reacción que se ha descrito anteriormente (XV) \rightarrow (XVIII) \rightarrow (II-A) y (II) \rightarrow (IV) en un compuesto de fórmula (XXXIII)



en la que R^{1A} , R^2 y R^3 tienen los significados que se han indicado anteriormente,

el mismo entonces se formula con una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y un oxiclورو de fósforo hasta dar un compuesto de fórmula (XXXIV)



en la que R^{1A} , R^2 y R^3 tienen los significados que se han indicado anteriormente,

5 y a continuación se oxida hasta el compuesto de carboxilo de fórmula (V-A).

La transformación (XXXIII) \rightarrow (XXXIV) se realiza en las condiciones habituales de una reacción de Vilsmeier-Haack con una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y oxiclورو de fósforo que se emplean en un gran exceso y que sirve al mismo tiempo también de disolvente. La reacción se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +120 °C.

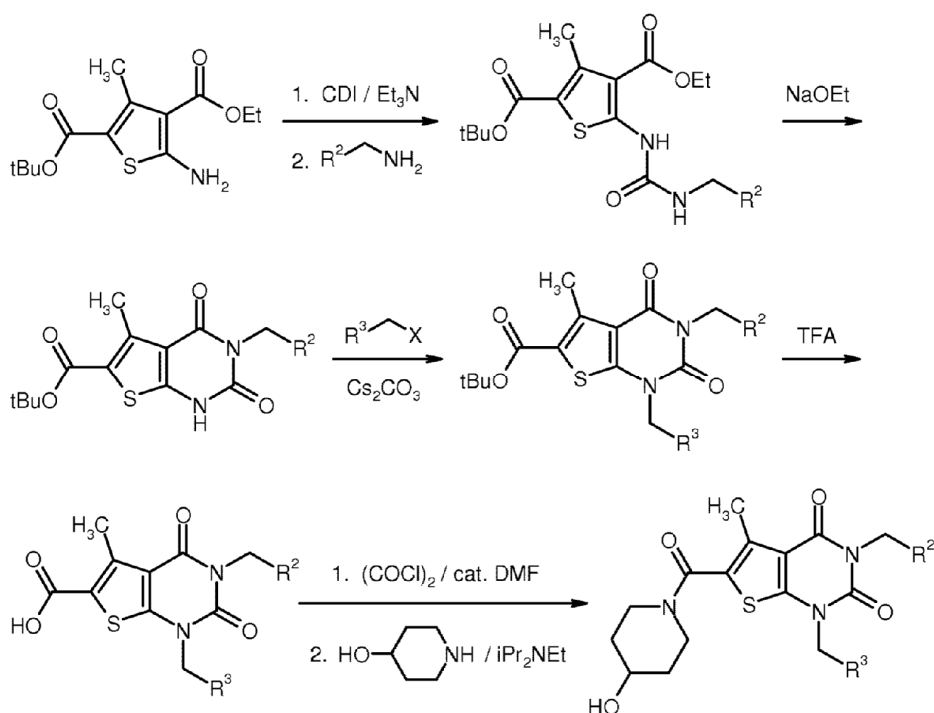
10 Como oxidante para la transformación (XXXIV) \rightarrow (V-A) se usa preferentemente clorito de sodio en presencia de ácido sulfamínico tamponado con hidrógenofosfato [compárese por ejemplo con el documento WO 2008/115912-A1, Ejemplo 2; Anderson y col, J. Med. Chem. 2012, 55 (12), 5942 - 5950]. La reacción se realiza habitualmente en un intervalo de temperatura de -10 °C a +20 °C en una mezcla de agua con acetona o 1,4-dioxano como disolvente inerte.

15 Los compuestos de fórmulas (III), (VI), (XIII), (XIV), (XVI), (XVII), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXV), (XXVII), (XXVIII) y (XXXII) están disponibles en el mercado o están descritos como tales en la bibliografía o se pueden preparar, partiendo de otros compuestos disponibles en el mercado, según procedimientos habituales para el experto en la materia, conocidos por la bibliografía. Se encuentran numerosas instrucciones detalladas y otras indicaciones bibliográficas también en la parte experimental en la sección para la preparación de los compuestos de partida e intermedios.

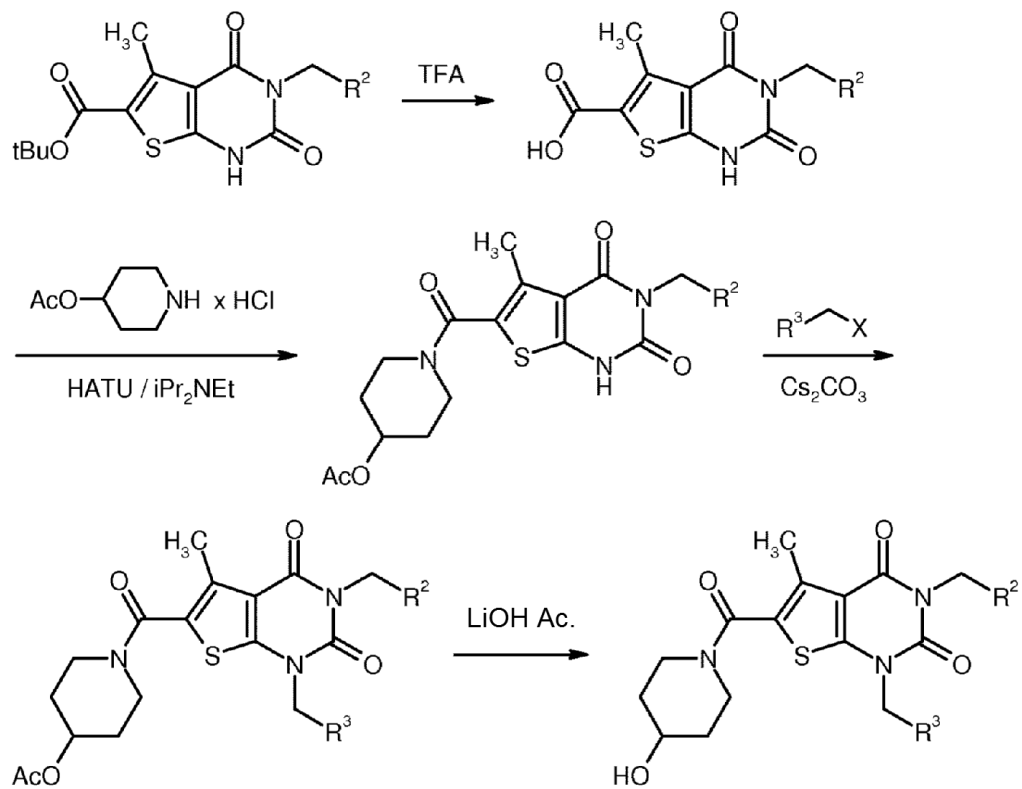
20

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede ilustrar a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

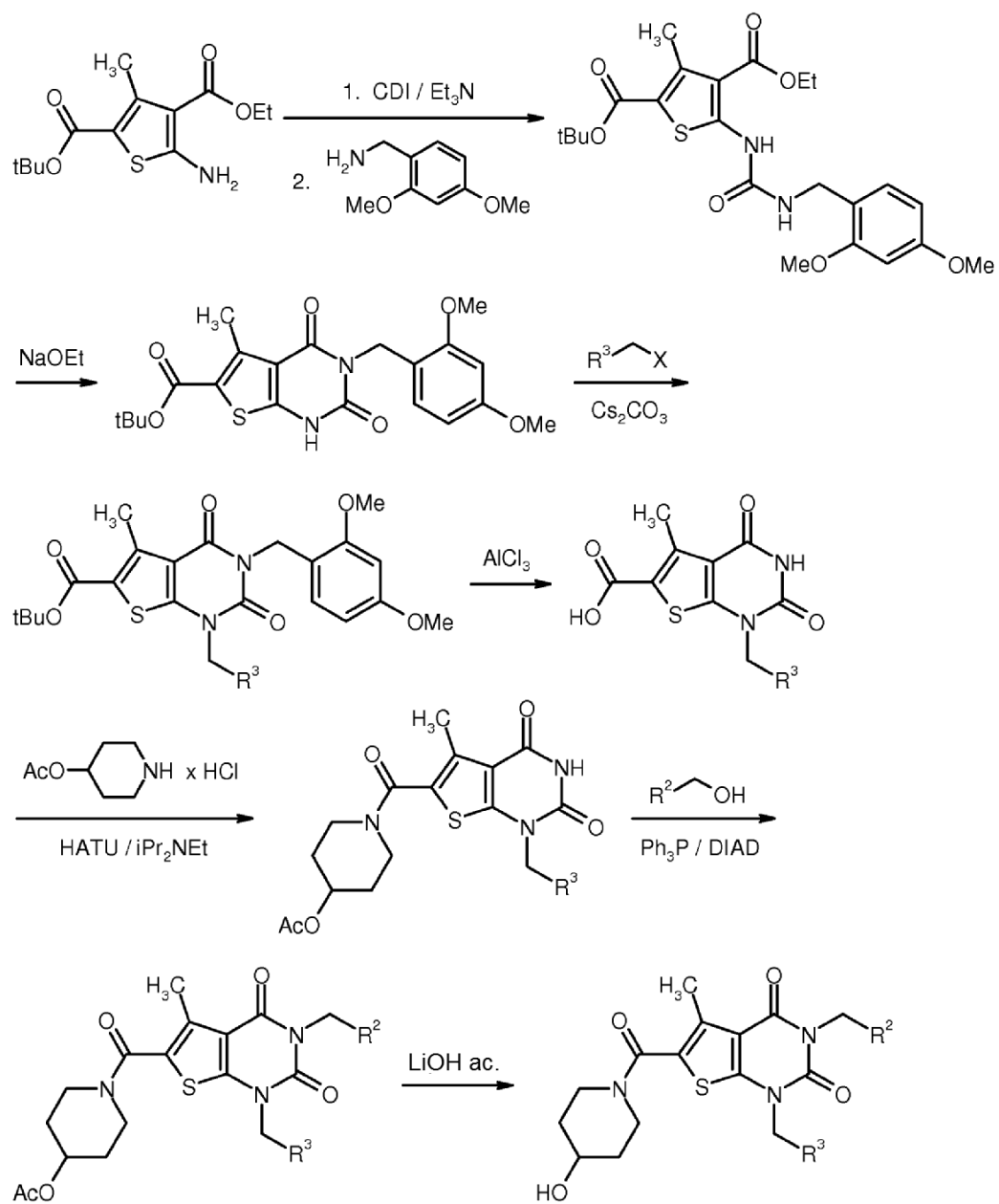
Esquema 1



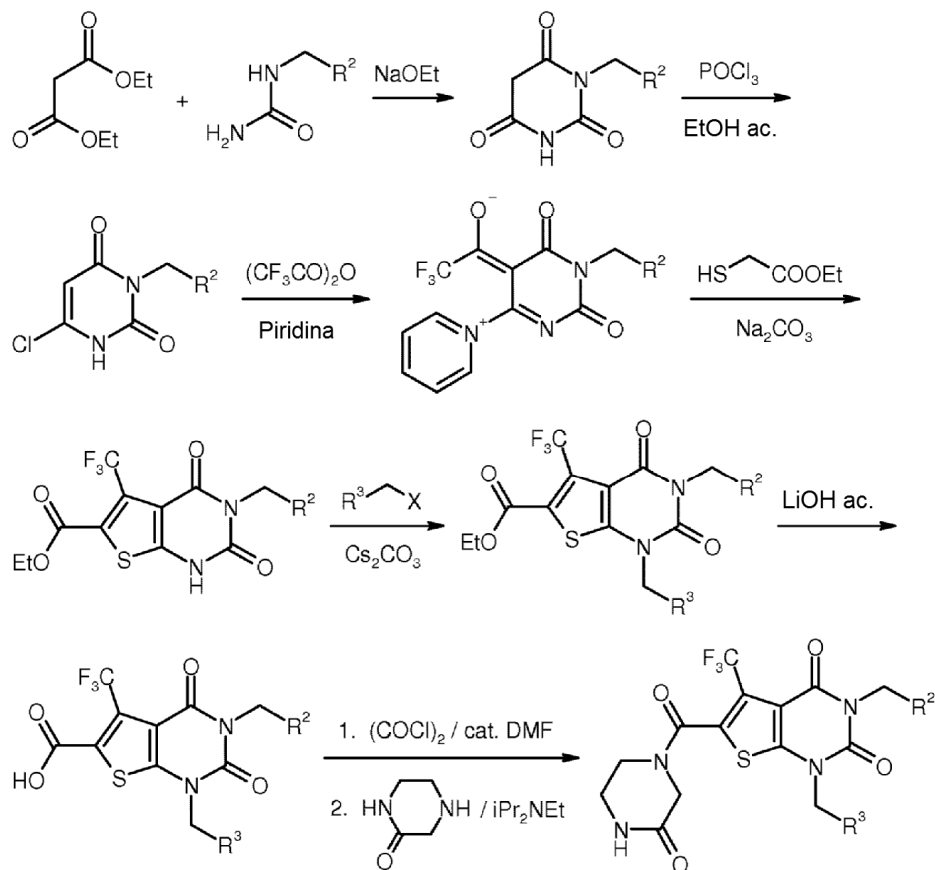
Esquema 2



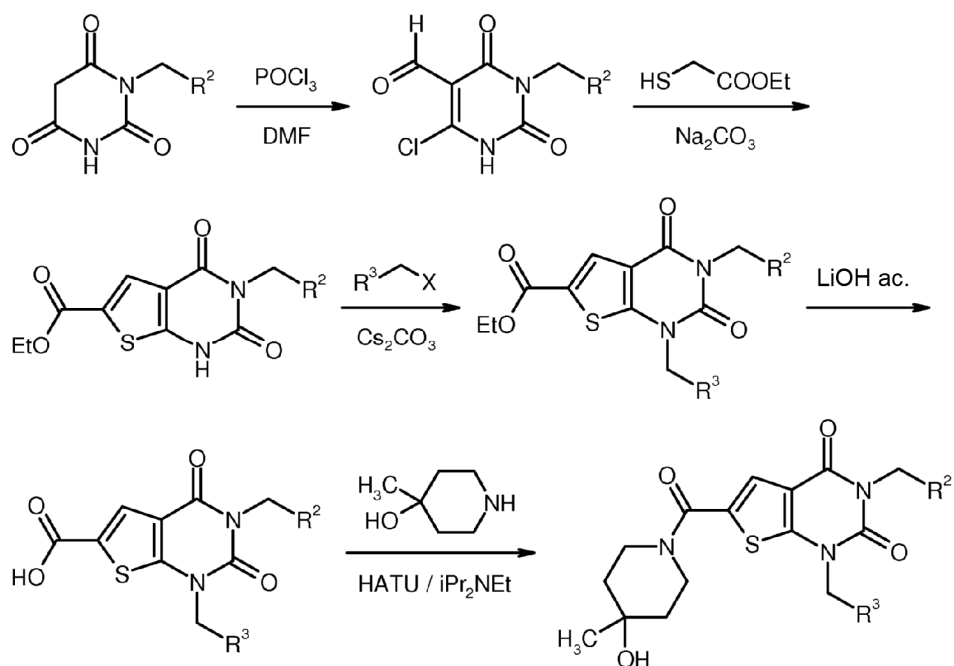
Esquema 3



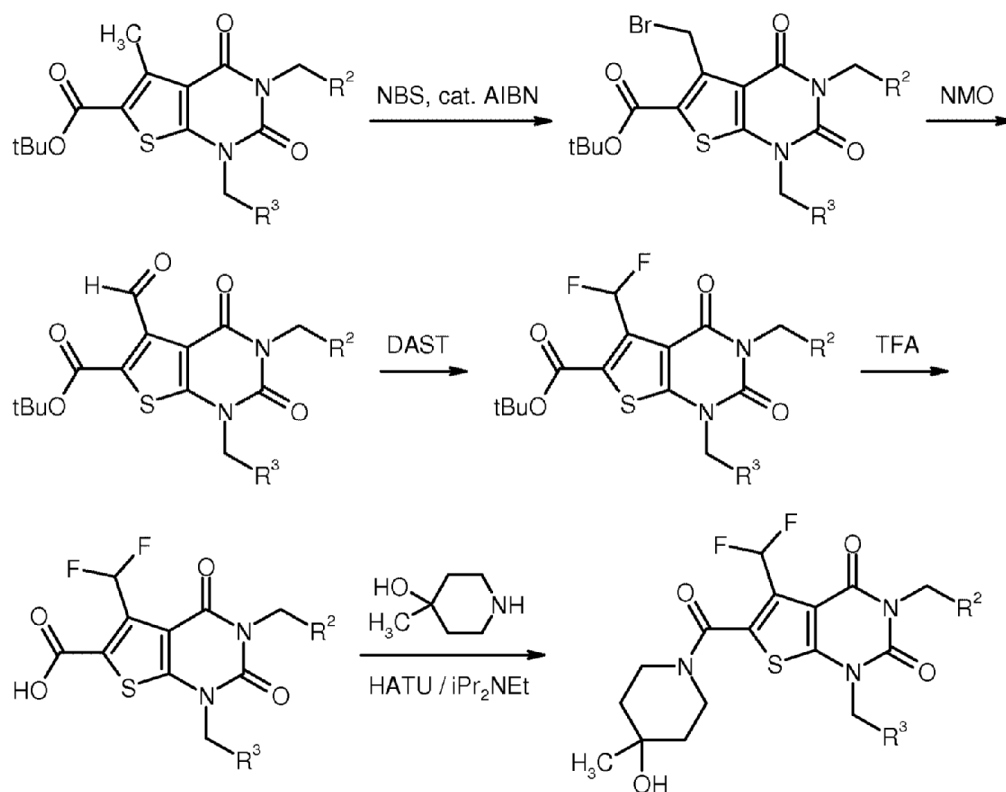
Esquema 4



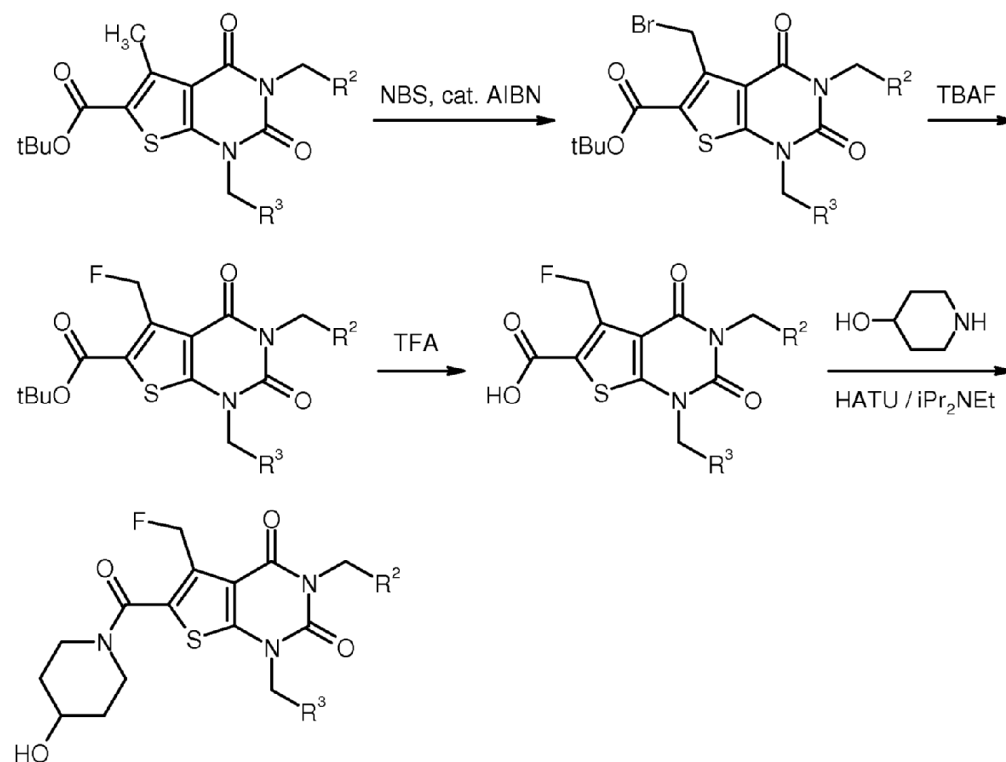
Esquema 5



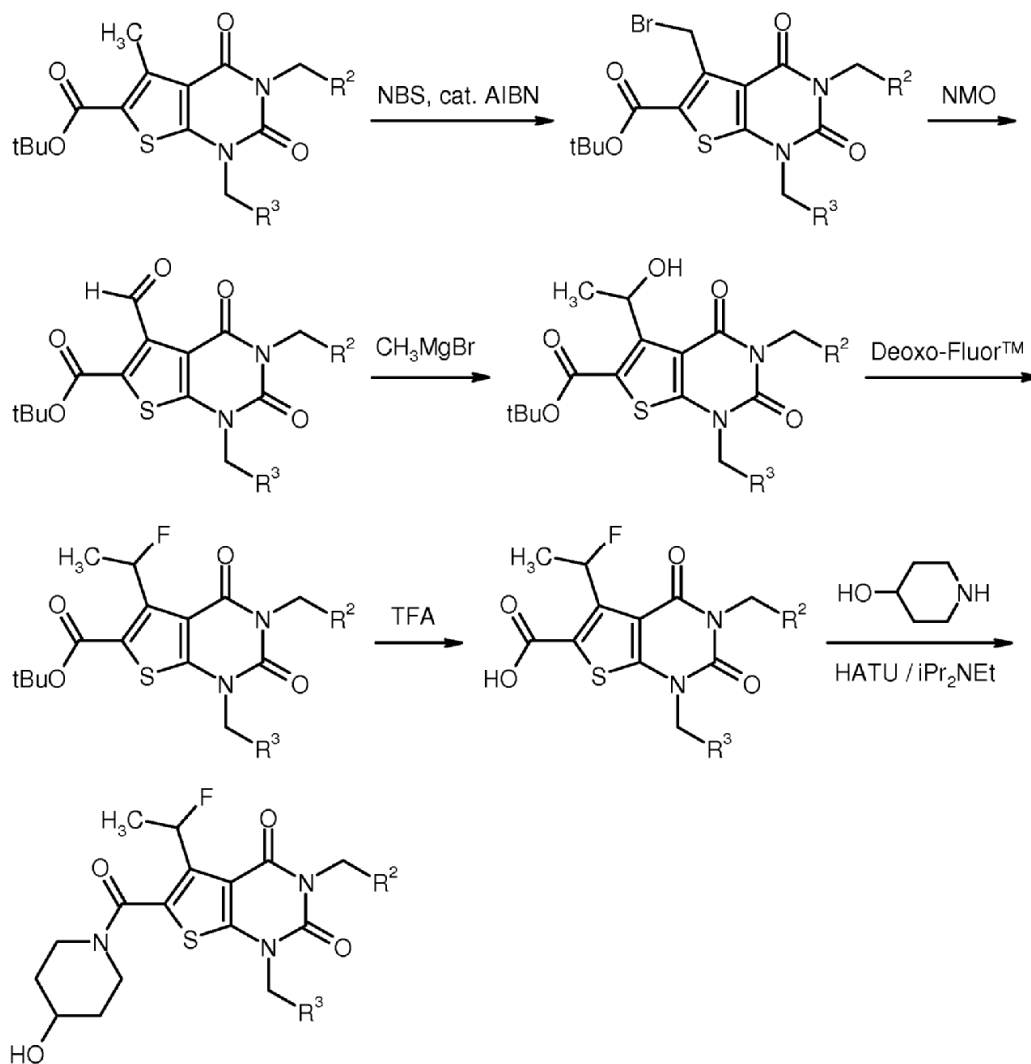
Esquema 6



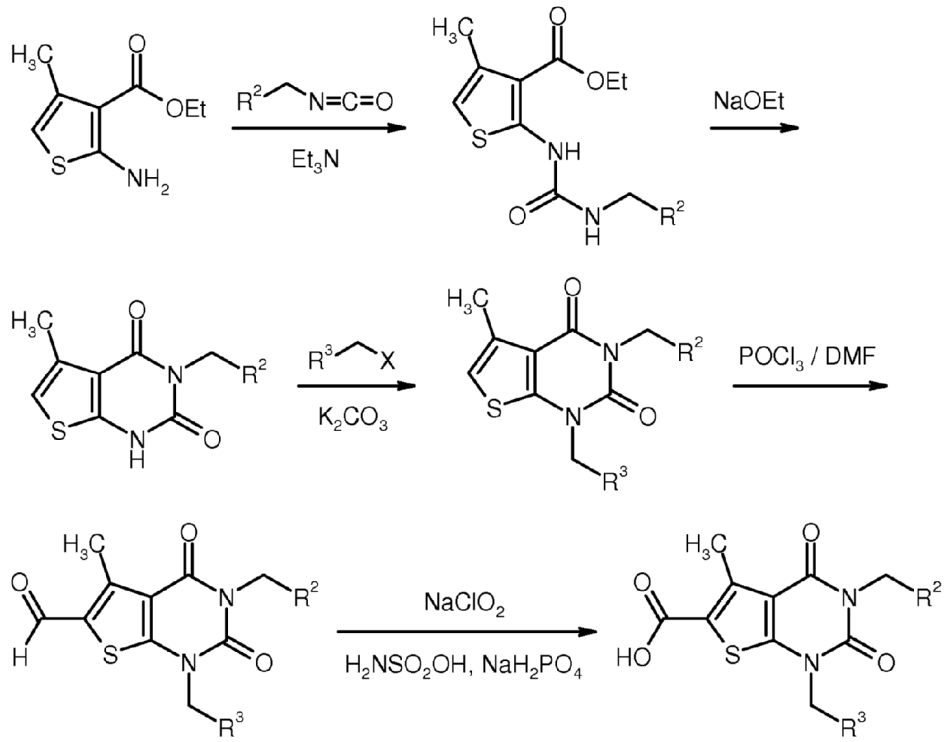
Esquema 7



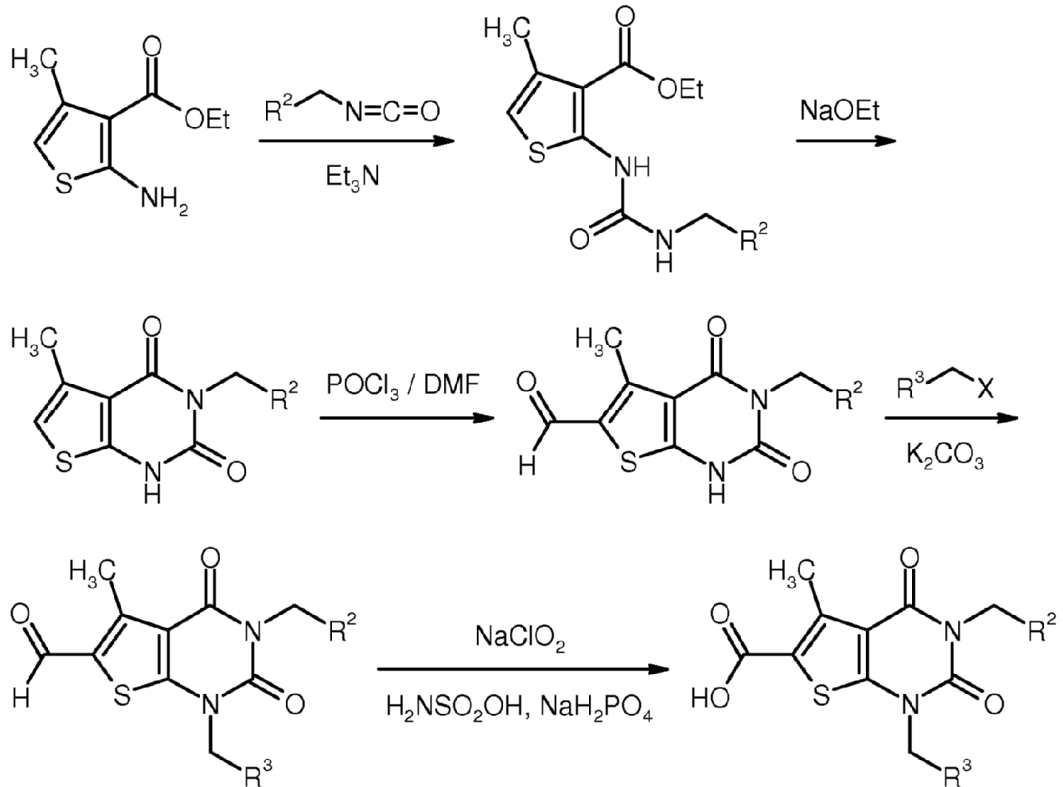
Esquema 8



Esquema 9a



Esquema 9b



5 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención representan antagonistas potentes y selectivos del receptor A2b de adenosina y, por tanto, son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y procesos patológicos, en particular de aquellos en los que en el transcurso de un acontecimiento inflamatorio y/o de una transformación tisular o vascular está implicado el receptor A2b.

5 A esto pertenecen en el sentido de la presente invención en particular enfermedades tales como el grupo de las neumonías idiopáticas intersticiales, a las que pertenece la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), la neumonía intersticial aguda, neumonías intersticiales no específicas, neumonías intersticiales linfoides, bronquiolitis respiratorias con enfermedad pulmonar intersticial, neumonías organizadas criptogenéticas, neumonías intersticiales descamativas y
10 neumonías intersticiales idiopáticas no clasificables, además enfermedades pulmonares intersticiales granulomatosas, enfermedades pulmonares intersticiales de origen conocido y otras enfermedades pulmonares intersticiales de origen desconocido, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de la hipertensión pulmonar (HP), el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), enfisema de pulmón (por ejemplo enfisema de pulmón inducido por el humo de cigarrillos), fibrosis quística (FQ), enfermedades inflamatorias y fibróticas del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), peritonitis, fibrosis peritoneal, enfermedades reumatoides, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias y fibróticas de la piel, anemia de células falciformes así como enfermedades oculares inflamatorias y fibróticas.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar además para el tratamiento y/o la prevención de
20 enfermedades asmáticas de diferentes grados de gravedad con evolución intermitente o persistente (asma refractaria, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por medicamentos o por polvo), de diferentes formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica), de bronquiectasias, neumonía, alveolitis alérgica y enfermedades relacionadas, enfermedades con tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamaciones de la mucosa nasal (incluyendo rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora y rinitis alérgica estacional, por ejemplo fiebre del heno) y de pólipos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, tales como por ejemplo tensión arterial elevada (hipertensión), insuficiencia cardiaca, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, disritmias de las aurículas y de los ventrículos así como trastornos de la
30 conducción cardiaca tales como por ejemplo bloqueos auriculoventriculares de grado I-III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de torsades de pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, síncope, taquicardia por reentrada de nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), cardiopatías autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, malvolitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía de boxeador, aneurismas, choque tal como choque de origen cardiaco, choque séptico y choque anafiláctico, además para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas e isquemias, tales como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardiaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edemas tales como por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral,
40 edema renal o edema debido a insuficiencia cardiaca, trastornos de la perfusión periférica, lesión por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, insuficiencia miocárdica, disfunción endotelial, lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), así como para evitar reestenosis por ejemplo después de terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), trasplantes de corazón y revascularizaciones quirúrgicas.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardiaca comprende las formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardiaca al igual que formas de enfermedad específicas o relacionadas de la misma, tales como insuficiencia cardiaca descompensada aguda, insuficiencia cardiaca derecha, insuficiencia cardiaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, cardiopatías congénitas, valvulopatías, insuficiencia cardiaca
50 en valvulopatías, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de tricúspide, insuficiencia de tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, valvulopatías combinadas, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía por toxicidad de alcohol, enfermedades de depósitos cardiacas así como insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica.

Los compuestos de acuerdo con la invención además son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, en particular de insuficiencia renal y fallo renal. En el sentido de la presente invención, las expresiones insuficiencia renal y fallo renal comprenden formas de manifestación tanto agudas como crónicas de los mismos al igual que enfermedades relacionadas subyacentes o relacionadas, tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda,
60 glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo de trasplante de riñón y enfermedades renales inducidas por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía

inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que se pueden caracterizar en cuanto al diagnóstico por ejemplo, por excreción anómalamente reducida de creatinina y/o agua, concentraciones anómalamente elevadas en sangre de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como por ejemplo glutamilsintetasa, osmolaridad de la orina o cantidad de la orina modificadas, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y las arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de las secuelas de una insuficiencia renal, tales como por ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo de los huesos y de los hidratos de carbono.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema urogenital, tales como por ejemplo síndrome benigno de próstata (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), aumento benigno de próstata (BPE), trastornos de la micción (BOO), síndrome de las vías urinarias inferiores (LUTS), vejiga hiperactiva neurogénica (OAB), incontinencia tal como incontinencia mixta, de urgencia, por esfuerzo o por rebosamiento (MUI, UUI, IUE, OUI), dolor pélvico así como disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención poseen efecto antiinflamatorio y, por tanto, se pueden emplear como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la prevención de septicemia (SIRS), fallo orgánico múltiple (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis, enfermedades reumáticas, enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades oculares inflamatorias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos, tales como por ejemplo del pulmón, del corazón, del riñón, de la médula ósea y en particular del hígado, así como de fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en particular las enfermedades tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis de endomiocardio, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, lesiones fibróticas como consecuencia de diabetes, fibrosis de médula ósea, fibrosis peritoneal y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloides, formación de cicatrices hipertróficas, nevos, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conjuntivo (por ejemplo sarcoidosis). Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar así mismo para favorecer la cicatrización, para combatir la formación postquirúrgica de cicatrices, por ejemplo después de operaciones de glaucoma y con fines cosméticos en piel que envejece o cornifica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la prevención de anemias, tales como anemias hemolíticas, en particular hemoglobinopatías tales como anemia de células falciformes y talasemias, anemias megaloblásticas, anemias por déficit de hierro, anemias por pérdida aguda de sangre, anemias por desplazamiento y anemias aplásicas.

Los compuestos de acuerdo con la invención además son adecuados para el tratamiento de enfermedades cancerosas tales como por ejemplo de cáncer de piel, tumores cerebrales, cáncer de mama, tumores de médula ósea, leucemias, liposarcomas, carcinomas del tubo digestivo, del hígado, páncreas, pulmón, riñón, uréter, próstata y del conducto genital así como de tumores malignos del sistema linfoproliferativo, tal como por ejemplo linfoma Hodgkin y no Hodgkin.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear para el tratamiento y/o la prevención de arterioesclerosis, trastornos del metabolismo lipídico y dislipidemias (hipolipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemia, abetalipoproteinemia, sitosterolemia), xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad (adipositas), obesidad (obesitas), enfermedades metabólicas (síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a glucosa y secuelas tardías diabéticas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), de enfermedades del tracto gastrointestinal y del abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, prurito anal, diarrea, celiaquía, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), de enfermedades del sistema nervioso central y de trastornos neurodegenerativos (ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia, depresiones, esclerosis múltiple), enfermedades inmunitarias, enfermedades de la glándula tiroidea (hipertiroidismo), enfermedades cutáneas (psoriasis, acné, eczemas, neurodermitis, diversas formas de la dermatitis tales como por ejemplo dermatitis abacribus, dermatitis actínica, dermatitis alérgica, dermatitis del pañal, dermatitis facticia, dermatitis autogénica, dermatitis atrófica, dermatitis térmica, dermatitis por combustión, dermatitis por congelación, dermatitis por cosméticos, dermatitis escarótica, dermatitis exfoliativa, dermatitis gangrenosa, dermatitis por extasia, dermatitis herpetiforme, dermatitis liquenoide, larva migrans, enfermedad de Paget, dermatitis medicamentosa, dermatitis palmoplantar, dermatitis parasitaria, dermatitis fotoalérgica, dermatitis fototóxica, pustulosis palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis solar, dermatitis tóxica, piodermia gangrenosa, dermatitis de contacto, dermatitis infecciosa, piodermitis y seudorosácea,

así como queratitis, epidermolisis ampollosa, vasculitis, celulitis, paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfomas, cáncer cutáneo, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), de enfermedades oculares inflamatorias (sarcoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveítis, coroidoítis, oftalmítis), enfermedades víricas (por virus de la gripe, adenovirus y coronavirus tales como por ejemplo HPV, HCMV, VIH, SARS), de enfermedades de los huesos del esqueleto y de las articulaciones así como de los músculos del esqueleto (diversas formas de la artritis tales como por ejemplo artritis alcaptonúrica, artritis anquilosante, artritis reactiva, artritis exudativa, artritis fúngica, artritis gonocócica, artritis mutilante, artritis psoriásica, artritis supurativa, artritis reumatoide, artritis exudativa, artritis sífilítica, artritis tuberculosa, artritis gotosa, artritis vellonodular pigmentada, artritis atípica, artritis hemofílica, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide y artritis metastásica, además el síndrome de Still, síndrome de Felty, síndrome de Sjögren, síndrome de Clutton, síndrome de Poncet, síndrome de Pott y síndrome de Reiter, diversas formas de artropatías tales como por ejemplo artropatía deformante, artropatía neurógena, artropatía postmenopáusica, artropatía psoriática y artropatía tabética, esclerosis sistémicas, diversas formas de miopatías inflamatorias tales como por ejemplo miopatía epidémica, miopatía fibrosa, miopatía mioglobinúrica, miopatía osificante, miopatía osificante neurótica, miopatía osificante progresiva múltiple, miopatía supurativa, miopatía reumatoide, miopatía triquinosa, miopatía trópica y miopatía tifoidea así como el síndrome Günther y el síndrome de Münchmeyer), de cambios inflamatorios de las arterias (diversas formas de la arteritis tales como por ejemplo endoarteritis, mesoarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis de células gigantes y arteritis granulomatosa, así como el síndrome de Horton, síndrome de Churg-Strauss y la arteritis de Takayasu), del síndrome de Muckle-Well, de la enfermedad de Kikuchi, de policondritis, esclerodermia así como de otras enfermedades con un componente inflamatorio o inmunológico, tales como por ejemplo cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, reacciones de rechazo después de trasplantes de órganos y para cicatrización y angiogénesis en particular en heridas crónicas.

A causa de su perfil de propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades pulmonares intersticiales, sobre todo de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), así como de hipertensión pulmonar (HP), síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), asma, fibrosis quística (FQ), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y hemoglobinopatías, en particular anemia de células falciformes.

Las enfermedades del ser humano bien caracterizadas que se han mencionado anteriormente pueden aparecer con etiología comparable también en otros mamíferos y tratarse en ese caso así mismo con los compuestos de la presente invención.

En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" comprende una inhibición, ralentización, detención, mitigación, debilitamiento, limitación, disminución, supresión, represión o curación de una enfermedad, de un trastorno, de una afección, de una lesión o de una alteración de la salud, de la generación, de la evolución o de la progresión de tales estados y/o de los síntomas de tales estados. En este caso, se entiende que el término "terapia" es sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "evitación" se usan de forma sinónima en el marco de la presente invención e indican la evitación o la reducción del riesgo de adquirir, experimentar, padecer o tener una enfermedad, un trastorno, una afección, una lesión o un trastorno de la salud con un despliegue o una progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados.

El tratamiento o la prevención de una enfermedad, de un trastorno, de una afección, de una lesión o de un trastorno de la salud se pueden realizar parcial o completamente.

Otro objeto de la presente invención es por tanto el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento que contiene al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado anteriormente, mediante el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear en solitario o en caso necesario en combinación con una o varias sustancias farmacológicamente activas adicionales, siempre que esta combinación no conduzca a efectos secundarios indeseados e inaceptables. Por tanto, otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades que se han mencionado anteriormente. Se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente principios activos de combinación adecuados para esto:

- 5 • nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1 así como NO inhalatorio;
- 10 • compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en particular inhibidores de la PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;
- 15 • activadores independientes de NO y hemo de la guanilato ciclasa soluble (GCs), tal como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
- 20 • estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs) independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo, tales como en particular Riociguat así como los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO 2012/059549;
- análogos de prostaciclina y agonistas de receptor IP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente, iloprost, beraprost, treprostnil, eprostenol o NS-304;
- antagonistas del receptor de endotelina, tales como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxentán;
- 25 • compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana (HNE), tales como a modo de ejemplo y preferentemente Sivelestat o DX-890 (Reltran);
- compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de cinasa, en particular del grupo de los inhibidores de la tirosin cinasa y/o serin/treonin cinasa, tales como a modo de ejemplo y preferentemente nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib o tandutinib;
- 30 • compuestos que inhiben la degradación y transformación de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), en particular inhibidores de estromelina, colagenasas, gelatinasas y agreganasas (aquí sobre todo de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) así como de la metaloelastasa (MMP-12);
- 35 • compuestos que bloquean la unión de serotonina a su receptor, a modo de ejemplo y preferentemente antagonistas del receptor de 5-HT_{2B}, tales como PRX-08066;
- antagonistas de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, a modo de ejemplo y preferentemente antagonistas de THF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e integrinas;
- 40 • compuestos que inhiben la Rho-cinasa, tales como a modo de ejemplo y preferentemente fasudilo, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049;
- compuestos que inhiben la epóxido hidrolasa soluble (EHs), tales como por ejemplo *N,N'*-diclohexilurea, ácido 12-(3-adamantan-1-il-ureido)-dodecanoico o 1-adamantan-1-il-3-{5-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]pentil}urea;
- 45 • compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazino o trimetazidina;
- agentes de acción antiobstructiva, tal como se emplea por ejemplo para la terapia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o de un asma bronquial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptor beta-adrenérgicos (beta-miméticos) aplicados de forma inhalada o sistémica y de las sustancias antimuscarínicas aplicadas de forma inhalada;
- 50 • agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los corticosteroides aplicados por vía sistémica o inhalada así como acetilcisteína, montelukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxycarbamida, azitromicina, IFN- γ , pirfenidona o etanercept;

- agentes de efecto antifibrótico, tales como a modo de ejemplo y preferentemente antagonistas del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA-1), inhibidores de lisiloxidasa (LOX), inhibidores de lisil-oxidasa tipo 2, péptido intestinal vasoactivo (VIP), análogos de VIP, antagonistas de $\alpha_2\beta_2$ -integrina, colchicina, IFN- β , D-penicilamina, inhibidores de la ruta de señalización Wnt o antagonistas de CCR2;
- 5
- agentes de efecto antitrombótico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, de los anticoagulantes y de las sustancias profibrinolíticas;
 - principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de los receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos;
- 10
- principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis del colesterol, tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a); y/o
- 15
- agentes quimioterapéuticos tales como se emplean por ejemplo para la terapia de neoplasias del pulmón o de otros órganos.
- 20
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de receptor beta-adrenérgico, tal como a modo de ejemplo y preferentemente albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol o salmeterol.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarínica, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.
- 25
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un corticosteroide, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, beclometasona, betametasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.
- 30
- Por agentes de efecto antitrombótico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación plaquetaria, de los anticoagulantes y de las sustancias profibrinolíticas.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación plaquetaria, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.
- 35
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatrán, melagatrán, dabigatrán, bivalirudina o clexane.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.
- 40
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxabán, apixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- 45
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.
- 50
- Por los agentes que reducen la tensión arterial se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos.

- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, tales como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, neбивolol, epanolol o bucindolol.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina All, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor de mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiazida, tricolorometiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- 35 Por los agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, antagonistas del receptor tiroideo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR alfa, PPAR gamma y/o PPAR delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedor polimérico de ácido biliar, inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína (a).
- 40 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJ T-705 o CETP-vaccine (Avant).
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor tiroideo, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).
- 45 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW-501516 o BAY 68-5042.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestGel o colestimida.
- En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabene calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.
- 25 Son particularmente preferente combinaciones de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo de los inhibidores de PDE 5, activadores de GCs, estimuladores de GCs, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, de los agentes de efecto antifibrótico, de los agentes de efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, inmunosupresor y/o citotóxico y/o de los compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales.
- 30 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes farmacéuticamente adecuados no tóxicos inertes así como su uso para los fines que se han mencionado anteriormente.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.
- 35 Para estas vías de administración se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de administración adecuadas.
- Para la administración oral son adecuadas las formas de administración que funcionan según el estado de la técnica, que distribuyen los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo con revestimientos gastrorresistentes o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 40
- 45 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o intercalando una reabsorción (por ejemplo por vía inhalada, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- 50 Para las demás vías de aplicación son adecuadas por ejemplo formas medicamentosas para inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores, aerosoles dosificados), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos que se deben administrar por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación),

suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvoreo, implantes o stents.

Se prefieren la administración oral y parenteral, en particular la administración oral, la intravenosa y la intrapulmonar (inhalada).

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto se produce de forma en sí conocida mediante mezcla con coadyuvantes farmacéuticamente adecuados no tóxicos inertes. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

- 10 En general ha resultado ser ventajoso administrar, en la administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados eficaces. En la administración oral, la dosificación asciende aproximadamente a de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de forma muy particularmente preferente a de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. En la administración intrapulmonar, la cantidad asciende en general a aproximadamente 0,1 a 50 mg por inhalación.

- 15 A pesar de esto, dado el caso puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas y, de hecho, dependiendo del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de la preparación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente trabajar con menos de la cantidad mínima que se ha mencionado anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir las mismas en varias tomas individuales a lo largo del día.

- 25 Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
Ac	Acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
ac.	acuoso, solución acuosa
a.	ancho (en señal de RMN)
Ej.	ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
aprox.	aproximadamente
cat.	catalítico
CDI	<i>N,N'</i> -carbonildiimidazol
IQ	ionización química (en EM)
d	doblete (en RMN)
d	día(s)
DAST	trifluoruro de <i>N,N</i> -dietilaminoazufre
CCF	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
Dd	doblete de doblete (en RMN)

(continuación)

Deoxo-Fluor®/™	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
DIAD	azo dicarboxilato de diisopropilo
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dc	doblete de cuadruplete (en RMN)
dt	doblete de triplete (en RMN)
d. t.	del valor teórico (en rendimiento químico)
EDC	clorhidrato de <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
IE	ionización por impacto de electrones (en EM)
eq.	equivalente(s)
IEN	ionización por electronebulización (en EM)
Et	etilo
CG	cromatografía de gases
EM/CG	espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol-hidrato
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
iPr	isopropilo
conc.	concentrado (en solución)
CL	cromatografía líquida
EM/CL	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
Bib.	(cita) de bibliografía
m	multiplete (en RMN)
Me	metilo
min	minuto(s)
MPLC	cromatografía líquida a presión media (a través de gel de sílice; denominada también "cromatografía instantánea")
EM	espectrometría de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona

(continuación)

RMN	resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbón activado
PEG	polietilenglicol
Ph	fenilo
Pr	propilo
cuant.	cuantitativo (en rendimiento químico)
cuart	cuadruplete (en RMN)
quint	quintuplete (en RMN)
R _f	índice de retención (en CCF)
RP	reverse phase (fase inversa, en HPLC)
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC, EM/CL)
s	singlete (en RMN)
sept	septuplete (en RMN)
SFC	cromatografía líquida supercrítica
t	triplete (en RMN)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBME	éter de <i>tert</i> -butil-metilo
TBTU	tetrafluoroborato de <i>N</i> -[(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]- <i>N</i> -metilmetanaminio
tBu	<i>tert</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	espectrometría de ultravioleta
v/v	relación de volumen a volumen (de una solución)
conj.	conjuntamente

Procedimientos de HPLC, EM/CL y EM/CG:**Procedimiento 1 (EM/CL):**

5 Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm, 50 mm x 1 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 11 acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; Temperatura: 50 °C; Caudal: 0,40 ml/min; Detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 2 (EM/CL):

10 Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; Columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µm, 50 mm x 1 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 11 acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 97 % de A → 0,5 min 97 % de A → 3,2 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A; Temperatura: 50 °C; Caudal: 0,30 ml/min; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (EM/CL):

Instrumento: Waters SQD con Waters UPLC; Columna: Zorbax SB-Aq (Agilent) 1,8 µm, 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,025 % de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,9 min 25 % de A → 1,0 min 5 % de A → 1,4 min 5 % de A → 1:41 min 98 % de A → 1,5 min 98 % de A; Temperatura: 40 °C; Caudal: 0,60 ml/min; Detección UV: DAD, 210 nm.

Procedimiento 4 (EM/CG):

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; Columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; Caudal constante con helio: 1,20 ml/min; Horno: 60 °C; Entrada: 220 °C; Gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener durante 3,33 min).

10 Procedimiento 5 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; Eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico; Gradiente: 20:80 → 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 6 (HPLC preparativa):

15 Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; Eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico; Gradiente: 30:70 → 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 7 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; Eluyente: metanol/agua con 0,1 % de ácido fórmico; Gradiente: 20:80 → 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa con detección de masas):

20 Instrumento: Waters; Columna: Phenomenex Luna 5 µm C18 (2) 100 A, AXIA Tech., 50 mm x 21,2 mm; Eluyente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 95 % de A → 0,15 min 95 % de A → 8,0 min 5 % de A → 9,0 min 5 % de A; Caudal: 40 ml/min; Detección UV: DAD, 210-400 nm.

Procedimiento 9 (EM/CL):

25 Instrumento: Agilent MS Quad 6150 con HPLC Agilent 1290; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm, 50 mm x 2,1 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 11 acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,3 min 90 % de A → 1,7 min 5 % de A → 3,0 min 5 % de A; Caudal: 1,20 ml/min; Temperatura: 50 °C; Detección UV: 205-305 nm.

Procedimiento 10 (EM/CL):

30 Instrumento: Waters Synapt G2S con UPLC Waters Acquity I-CLASS; Columna: Waters HSS T3 C18 de 1,8 µm, 50 mm x 2,1 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,01 % de ácido fórmico, eluyente B: 11 acetonitrilo + 0,01 % de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 10 % de B → 0,3 min 10 % de B → 1,7 min 95 % de B → 2,5 min 95 % de B; Caudal: 1,20 ml/min; Temperatura: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11 (HPLC preparativa):

35 Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; Eluyente: metanol/agua con 0,1 % de ácido fórmico; Gradiente: 30:70 → 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 12 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; Eluyente A: agua + 0,05 % de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 0,0 min 75 % de A → 5,0 min 75 % de A → 8,5 min 53 % de A - 15 min 53 % de A.

40 Procedimiento 13 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; Eluyente A: agua + 0,05 % de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 0,0 min 75 % de A → 5,0 min 75 % de A → 7,0 min 60 % de A - 16 min 45 % de A - 18 min 45 % de A.

Procedimiento 14 (HPLC preparativa):

45 Columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm; Eluyente A: agua + 0,05 % de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 0,0 min 80 % de A → 5,0 min 80 % de A → 8,0 min 55 % de A - 15 min 55 % de A.

Procedimiento 15 (HPLC preparativa):

Columna: Chromatorex C18, 10 μm , 125 mm x 30 mm; Eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico; Gradiente: 40:60 \rightarrow 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 16 (HPLC preparativa):

- 5 Columna: Chromatorex C18, 10 μm , 125 mm x 30 mm; Eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido fórmico; Gradiente: 15:85 \rightarrow 95:5 en el intervalo de 20 min.

Procedimiento 17 (EM/CL):

- 10 Instrumento: sistema Waters Acquity SQD UPLC; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 de 1,8 μm , 50 mm x 1 mm; Eluyente A: 11 agua + 0,25 ml con 99 % de ácido fórmico, eluyente B: 11 acetonitrilo + 0,25 ml con 99 % de ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 95 % de A \rightarrow 6,0 min 5 % de A \rightarrow 7,5 min 5 % de A; Horno: 50 $^{\circ}\text{C}$; Caudal: 0,35 ml/min; Detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 18 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μm , 125 mm x 30 mm; Eluyente: acetonitrilo/agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 50:50 \rightarrow 100:0 en el intervalo de 12 min.

- 15 Procedimiento 19 (HPLC preparativa):

Columna: Reprosil-Pur C18, 10 μm , 125 mm x 30 mm; Eluyente: acetonitrilo/agua con 0,05 % de ácido trifluoroacético; Gradiente: 10:90 \rightarrow 100:0 en el intervalo de 12 min.

Otras indicaciones:

- 20 Las siguientes descripciones de los patrones de acoplamiento de señales de RMN de ^1H se rigen por el aspecto óptico de las respectivas señales y no se corresponden necesariamente con una interpretación rigurosa físicamente correcta. Por norma general, la indicación en cuanto al desplazamiento químico representará el centro de la respectiva señal; en el caso de multipletes anchos se produce por norma general la indicación de un intervalo.

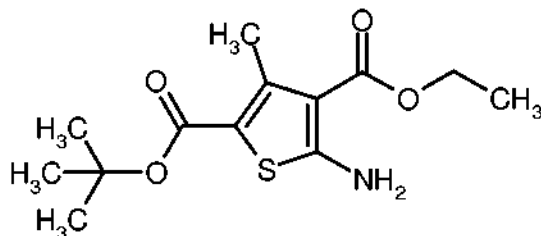
Los puntos de fusión e intervalos de fusión, siempre que estén indicados, no están corregidos.

- 25 En los casos en los que se han obtenido productos de reacción mediante agitación, mezcla o recristalización con frecuencia fue posible aislar otras cantidades de producto de la respectiva lejía madre mediante cromatografía. Sin embargo, en lo sucesivo se prescinde de la descripción de esta cromatografía, a no ser que una gran parte del rendimiento total no se haya podido aislar hasta esta etapa.

- 30 Para todos los reactantes o reactivos cuya preparación no está descrita explícitamente en lo sucesivo se aplica que se han adquirido comercialmente en fuentes en general accesibles. Para todos los demás reactantes o reactivos cuya preparación en lo sucesivo tampoco está descrita y que no estaban disponibles en el mercado o que se obtuvieron de fuentes que no están accesibles de forma general, está indicada una referencia a la bibliografía publicada en la que se describe su preparación.

Compuestos de partida e intermedios:**Ejemplo 1A**

- 35 4-etil-5-amino-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo



- 40 Se dispusieron 10,0 g (63,2 mmol) de éster de *terc*-butilo de ácido acetoacético, 7,15 g (63,2 mmol) de éster de etilo de ácido cianoacético y 2,23 g (69,5 mmol) de azufre en 15 ml de etanol y se calentaron a 45 $^{\circ}\text{C}$. A esta mezcla se añadieron gota a gota 7,5 ml (72,7 mmol) de dietilamina. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 8 h a 65 $^{\circ}\text{C}$. Después se retiraron todos los constituyentes volátiles en el rotavapor. El residuo restante se mezcló con aproximadamente 500 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con aproximadamente 200 ml de solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración se concentró mediante evaporación

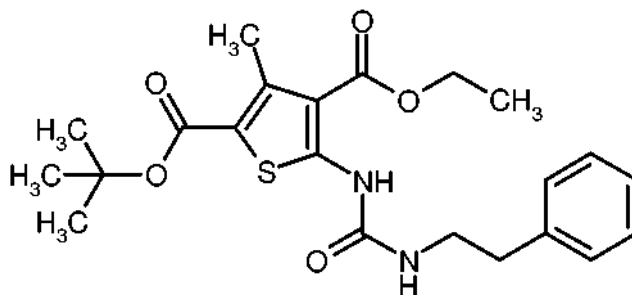
hasta sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó mediante MPLC (aproximadamente 300 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Después de la combinación de las fracciones del producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 9,72 g (52 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 6,44 (s a, 2H), 4,31 (cuart, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 286$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2A

4-etil-3-metil-5-((2-feniletíl)carbamoil)amino}tiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo



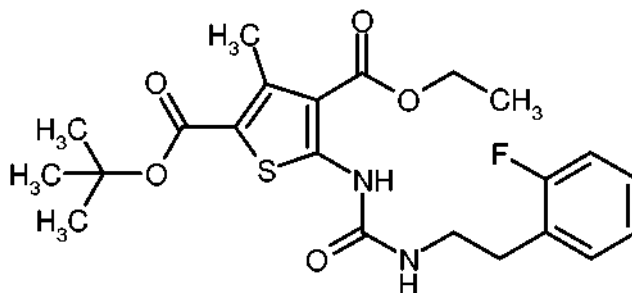
- 10 10,0 g (35,0 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A) se disolvieron en 500 ml de diclorometano y se mezclaron con 11,4 g (70,1 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) y 19,6 ml (140 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA antes de que se añadieran 8,8 ml (70,1 mmol) de 2-feniletilamina. Después de otras 2 h de agitación a TA se concentró mediante evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se purificó mediante MPLC (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 20:1 \rightarrow 10:1). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 14,4 g (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 10,54 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 4,30 (cuart, 2H), 3,36 (cuart, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,43$ min, $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 3A

4-etil-5-((2-(2-fluorofenil)etil)carbamoil)amino)-3-metiltiofen-2,4-di-carboxilato de 2-*terc*-butilo



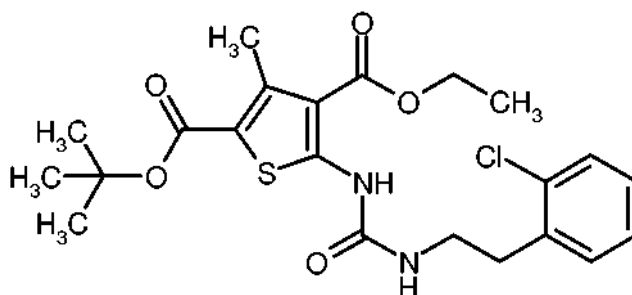
- 25 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A se obtuvieron a partir de 2,0 g (7,01 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A), 2,27 g (14,0 mmol) de CDI, 3,9 ml (28,0 mmol) de trietilamina y 3,5 ml (14,0 mmol) de 2-(2-fluorofenil)etilamina 1,82 g (55 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título. En este caso, la purificación por MPLC como modificación se produjo con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 como eluyente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,90 (s a, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,10-7,01 (m, 2H), 5,18 (t, 1H), 4,32 (cuart, 2H), 3,58 (cuart, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,39 (t, 3H).

- 30 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,38$ min, $m/z = 451$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4A

4-etil-5-((2-(2-clorofenil)etil)carbamoil)amino)-3-metiltiofen-2,4-di-carboxilato de 2-*terc*-butilo



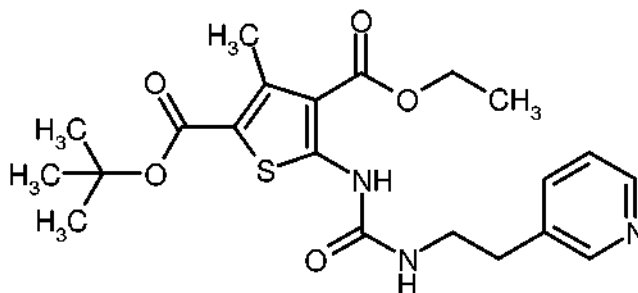
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A se obtuvieron a partir de 2,0 g (7,01 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A), 2,27 g (14,0 mmol) de CDI, 3,9 ml (28,0 mmol) de trietilamina y 2,18 g (14,0 mmol) de 2-(2-clorofenil)etilamina 2,49 g (72 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título. En este caso la purificación por MPLC se produjo como modificación con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 como eluyente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,91 (s a, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 5,14 (t, 1H), 4,33 (cuart, 2H), 3,60 (cuart, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,39 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,42$ min, $m/z = 467/469$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 5A

4-etil-3-metil-5-([2-(piridin-3-il)etil]carbamoyl)amino)tiofen-2,4-di-carboxilato de 2-*terc*-butilo



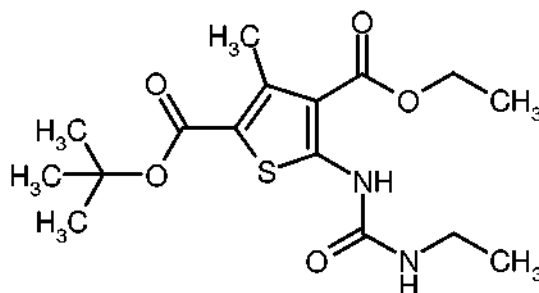
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A se obtuvieron a partir de 2,0 g (7,01 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A), 2,27 g (14,0 mmol) de CDI, 3,9 ml (28,0 mmol) de trietilamina y 1,71 g (14,0 mmol) de 2-(piridin-3-il)etanamina, 2,46 g (75 % del valor teórico, pureza del 93 %) del compuesto del título. En este caso la purificación por MPLC se produjo como una modificación con ciclohexano/acetato de etilo 1:2 como eluyente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,94 (s a, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,42 (s a, 1H), 4,31 (cuart, 2H), 3,59 (cuart, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,39 (t, 3H),

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 434$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6A

4-etil-5-[(etilcarbamoyl)amino]-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo



25 6,0 g (21,0 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metiltiofeno-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A) se disolvieron en 300 ml de diclorometano y se mezclaron con 6,82 g (42,1 mmol) de CDI y 11,7 ml (84,1 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA antes de que se añadieran 42 ml (84,1 mmol) de una solución 2 M de etilamina en THF. Después de otros 2 h de agitación a TA se concentró mediante evaporación la mezcla en el

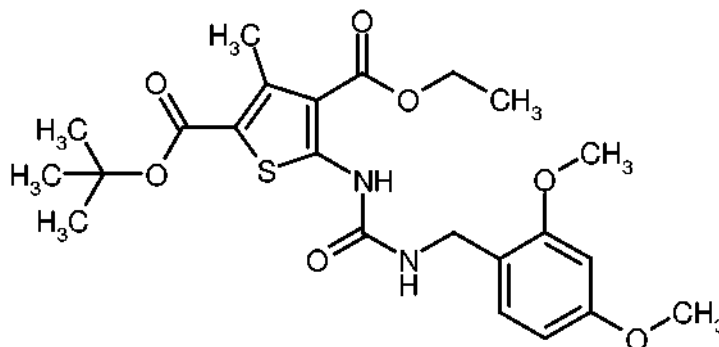
rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage con 340 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 6,98 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,52 (s a, 1H), 8,06 (t. a., 1H), 4,31 (cuart, 2H), 3,13 (dc, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (t, 3H), 1,07 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,26$ min, $m/z = 357$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7A

4-etil-5-[[[(2,4-dimetoxibencil)carbamoi]amino]-3-metiltiofen-2,4-di-carboxilato de 2-*terc*-butilo



10 8,78 g (30,8 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A) se disolvieron en 300 ml de diclorometano y se mezclaron con 9,98 g (61,5 mmol) de CDI y 17,2 ml (123 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA antes de que se añadieran 9,3 ml (61,5 mmol) de 2,4-dimetoxibencilamina. Después de otras 2 h de agitación a TA se diluyó la mezcla con 200 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con en cada caso aproximadamente 200 ml de agua y solución saturada de cloruro sódico.

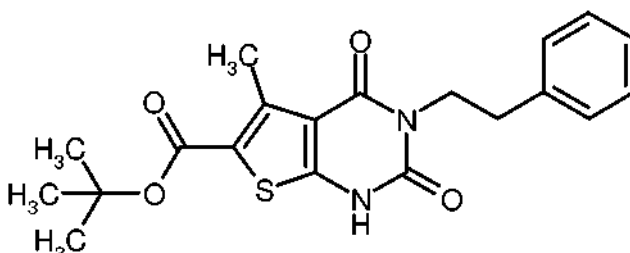
15 Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El residuo restante se recogió en diclorometano, quedando sin disolver una parte que se separó mediante filtración. El filtrado se aplicó sobre gel de sílice y se cromatografió en gel sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:1 como eluyente. Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 12,8 g (87 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,56 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,30 (cuart, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,40$ min, $m/z = 479$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8A

5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



25 7,34 g (17,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 2A se disolvieron en 145 ml de etanol y se mezclaron con 9,5 ml (25,4 mmol) de una solución al 20 % de etanolato de sodio en etanol. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Después se vertió en aproximadamente 400 ml de agua y se llevó con ácido acético 5 M a un valor de pH de aproximadamente 5. A este respecto el producto precipitó. Se aspiró. Se lavó con agua hasta neutralidad y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,89 g (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

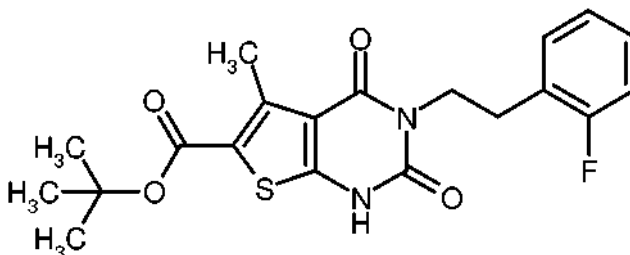
30

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,44 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,01 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,52 (s, 9H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,28$ min, $m/z = 387$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9A

3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



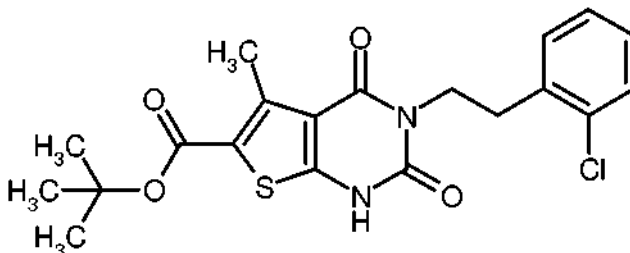
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A se obtuvieron a partir de 1,76 g (3,90 mmol) del compuesto del Ejemplo 3A 1,55 g (98 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el producto precipitado después de la aspiración se disolvió en acetato de etilo y se lavó de nuevo con agua. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró y finalmente el residuo se secó a alto vacío.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,28-7,24 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,58 (s, 9H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 405$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10A

3-[2-(2-clorfenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



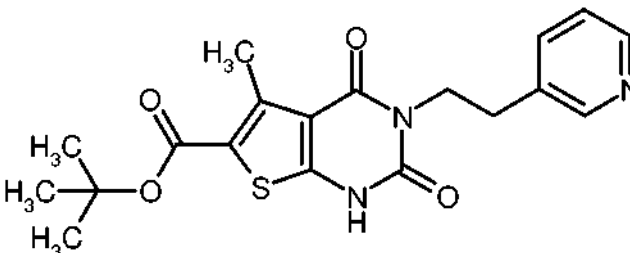
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A se obtuvieron a partir de 2,42 g (5,17 mmol) del compuesto del Ejemplo 4A 1,71 g (76 % del valor teórico, pureza del 97 %) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el producto precipitado después de la aspiración se disolvió en acetato de etilo y se lavó de nuevo con agua. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró y finalmente el residuo se secó a alto vacío.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,35 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,58 (s, 9H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,30$ min, $m/z = 421/422$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11A

5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



25 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A se obtuvieron a partir de 2,41 g (5,56 mmol) del compuesto del Ejemplo 5A 1,89 g (87 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente en este caso el producto precipitado después de la aspiración se disolvió en acetato de etilo y se lavó de nuevo con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. A continuación, la

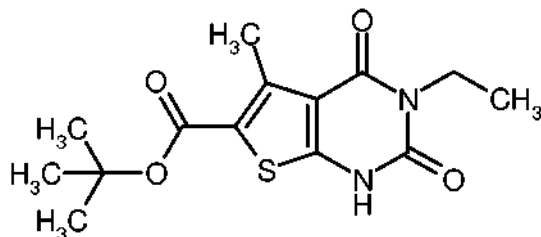
fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró y el residuo se secó finalmente con alto vacío.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,42-8,40 (m, 2H), 7,64 (dt, 1H), 7,31 (dd, 1H), 4,01 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,49 (s, 9H),

5 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12A

3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



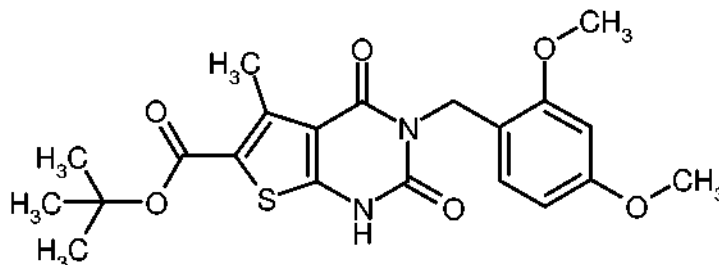
10 6,98 g (19,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 6A se disolvieron en 130 ml de etanol y se mezclaron con 11 ml (29,4 mmol) de una solución al 20 % de etanolato de sodio en etanol. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Después se vertió en aproximadamente 400 ml de agua y se llevó con ácido acético 5 M a un valor pH de aproximadamente 5. A este respecto el producto precipitó. Se aspiró, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,89 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,39 (s, 1H), 3,85 (cuart, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,11 (t, 3H),

15 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 311$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13A

3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



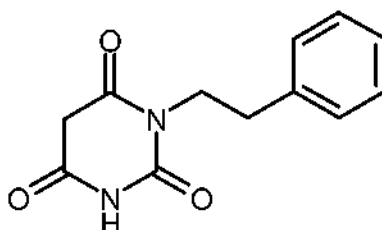
20 12,8 g (26,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 7A se disolvieron en 250 ml de etanol y se mezclaron con 15 ml (40,2 mmol) de una solución al 20 % de etanolato de sodio en etanol. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h a TA. Después se vertió en aproximadamente 1,5 litros de agua y se llevó con ácido acético a un valor pH de aproximadamente 5. A este respecto el producto precipitó. Se aspiró, se lavó con agua hasta neutralizar y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 11,3 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,50 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,52 (s, 9H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14A

1-(2-feniletil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona



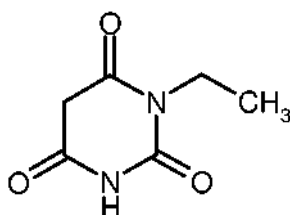
20,0 g (122 mmol) de 2-fenetilurea [disponible en el mercado; bibliografía por ejemplo: L. De Luca, A. Porceddu, G. Giacomelli, I. Murgia, Synlett 2010 (16), 2439-2442] y 18,5 ml (122 mmol) de éster de dietilo de ácido malónico se disolvieron en 70 ml de etanol y se mezclaron con 45,5 ml (122 mmol) de una solución al 20 % de etanolato de sodio en etanol. La mezcla se calentó durante 16 h a reflujo. Después se retiró la mayor parte del disolvente en el rotavapor y el residuo restante se mezcló con aproximadamente 100 ml de agua. Se separó por filtración de la parte no disuelta y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 3-4. A este respecto el producto precipitó, que se aspiró y en primer lugar se lavó con agua y después con hexano/éter de dietilo 1:1. Después del secado con alto vacío se obtuvieron 20,9 g (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,36 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 3,86 (dd, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,77 (dd, 2H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 233$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 15A

1-etilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona



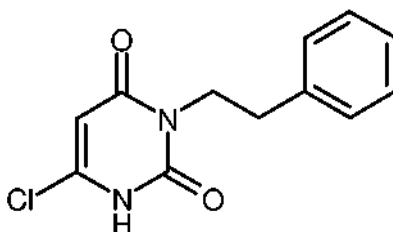
25,0 g (284 mmol) de etilurea y 43 ml (284 mmol) de éster de dietilo de ácido malónico se disolvieron en 150 ml de etanol y se mezclaron con 106 ml (284 mmol) de una solución al 20 % de etanolato de sodio en etanol. La mezcla se calentó durante 1 h a reflujo, precipitando un precipitado. Después de enfriamiento a TA, el precipitado se separó y el filtrado se liberó en el rotavapor de la mayor parte del disolvente. El residuo restante se mezcló con aproximadamente 500 ml de agua y se acidificó con ácido clorhídrico 5 M a pH 3-4. Después, la solución acuosa se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de acetato de etilo. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, filtración y concentración por evaporación de los extractos orgánicos combinados se obtuvo una primera fracción del compuesto del título (14,1 g, 31 % del valor teórico). La fase acuosa que había permanecido previamente se concentró hasta un volumen de aproximadamente 250 ml, se ajustó con ácido clorhídrico 5 M a pH 1 y se mezcló hasta la saturación con cloruro sódico sólido. Se extrajo de nuevo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró por evaporación. El producto obtenido de este modo se agitó a TA con 200 ml de éter de dietilo. A continuación se filtró y el residuo se secó a alto vacío. De este modo se obtuvo una segunda fracción del compuesto del título (6,0 g, 13 % del valor teórico). En total se obtuvieron así 20,1 g (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 11,30 (s, 1H), 3,70 (cuart, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,06 (t, 3H),

EM/CG (Procedimiento 4, Elpos): $R_t = 4,28$ min, $m/z = 156$ [M] $^+$.

Ejemplo 16A

6-cloro-3-(2-feniletil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



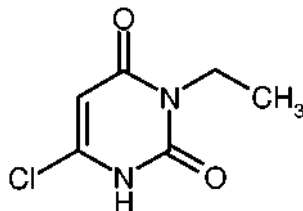
A una temperatura de 0 °C se pusieron 36,5 ml (392 mmol) de oxocloruro de fósforo cuidadosamente en 8,2 ml de etanol acuoso al 50 %. Después, igualmente a 0 °C, se mezcló por porciones con 10,2 g (43,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó en primer lugar durante 30 min a 50 °C y después durante 90 min a 100 °C. Después de que se hubiera enfriado la mezcla a TA, se vertió en aproximadamente 100 ml de agua helada y se agitó durante 1 h. A continuación, el sólido precipitado se aspiró y en primer lugar se lavó con agua y después con hexano. Después, el sólido se agitó con algo de diclorometano a TA, se aspiró de nuevo y finalmente se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,16 g (26 % del valor teórico, pureza del 93 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,38 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 3H), 5,91 (s, aprox. 1H), 3,93 (dd, 2H), 2,80 (dd, 2H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 251/253$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17A

5 6-cloro-3-etilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona



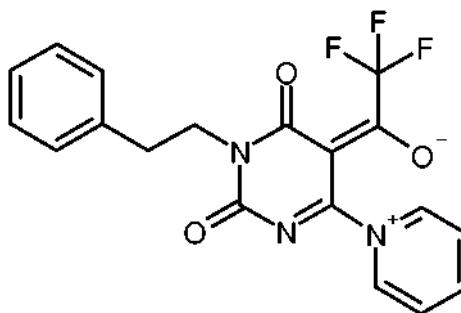
10 A una temperatura de 0 °C se pusieron 28,8 ml (309 mmol) de oxocloruro de fósforo cuidadosamente en 6,6 ml de etanol acuoso al 50 %. Después, igualmente a 0 °C, se mezcló por porciones con 5,4 g (34,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 15A. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se calentó en primer lugar durante 30 min a 50 °C y después durante 2 h a 100 °C. Después de que la mezcla se hubiera enfriado a TA, se vertió en aproximadamente 100 ml de agua helada. El sólido precipitado a este respecto se aspiró y se lavó con agua. Después del secado con alto vacío se obtuvieron 2,78 g (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,34 (s, 1H), 5,89 (s, ca, 1H), 3,76 (cuart, 2H), 1,07 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,42$ min, $m/z = 175/177$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 18A

2,2,2-trifluoroetanolato de 1-[2,6-dioxo-1-(2-feniletíl)-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2H)-ilideno]



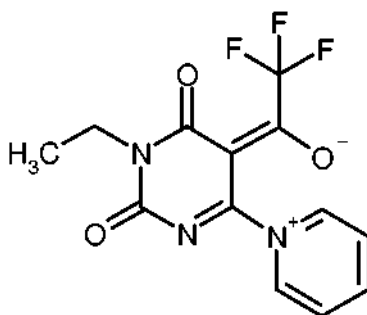
20 Una suspensión de 1,0 g (3,99 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A en 10 ml de acetonitrilo se mezcló a TA con 3,2 ml (39,9 mmol) de piridina. Después se añadieron lentamente gota a gota 2,3 ml (16,0 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó todavía durante 1 h a TA. A continuación se mezcló con aproximadamente 100 ml de agua y se extrajo con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después se aspiró el sólido finalmente suspendido en el extracto y se lavó posteriormente con algo de acetato de etilo. El sólido se secó a alto vacío y dio así una primera fracción del compuesto del título (659 mg, 42 % del valor teórico). El filtrado obtenido se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró por evaporación hasta sequedad. El sólido restante se agitó en una mezcla de 25 ml de éter de diisopropilo y 11 ml de acetato de etilo durante 30 min a 40 °C. Después del enfriamiento a TA, el sólido se aspiró y se lavó posteriormente con algo de éter de dietilo. Después del secado con alto vacío se obtuvo así una segunda fracción del compuesto del título (499 mg, 32 % del valor teórico). En total, de este modo se obtuvieron 1,16 g (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,28 (d, 2H), 8,81 (t, 1H), 8,28 (t, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,25-7,21 (m, 1H), 4,03 (dd, 2H), 2,83 (dd, 2H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 390$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19A

2,2,2-trifluoro-etanolato de 1-[1-etil-2,6-dioxo-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2H)-ilideno]



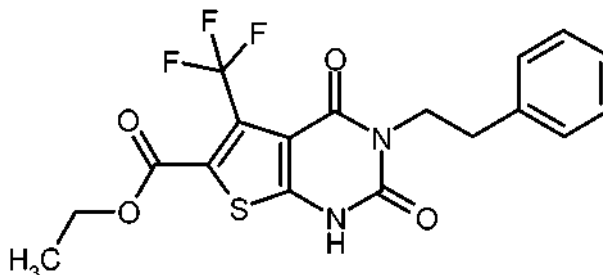
Una suspensión de 1,0 g (5,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A en 15 ml de acetonitrilo se mezcló a TA con 4,6 ml (57,3 mmol) de piridina. Después se añadieron lentamente gota a gota 3,2 ml (22,9 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó todavía durante 1 h a TA. A continuación se mezcló con aproximadamente 100 ml de agua y se extrajo dos veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y a continuación se concentró por evaporación hasta sequedad. El sólido restante se agitó en una mezcla de 25 ml de éter de diisopropilo y 5 ml de acetato de etilo durante 30 min a 40 °C. Después del enfriamiento a TA, el sólido se aspiró y se lavó posteriormente con algo de pentano. Después de secado con alto vacío se obtuvieron 1,54 g (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,28 (d, 2H), 8,80 (t, 1H), 8,26 (t, 2H), 3,87 (cuart, 2H), 1,13 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,56 min, m/z = 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20A

2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



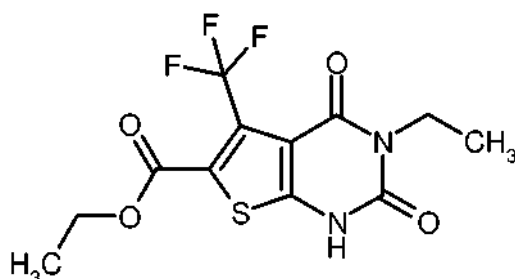
En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) se calentó una mezcla de 950 mg (2,44 mmol) del compuesto del Ejemplo 18A, 569 mg (5,37 mmol) de carbonato sódico y 535 μl (4,88 mmol) de éster de etilo de ácido mercaptoacético en 26 ml de etanol durante 1 h a 120 °C. A continuación se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en aproximadamente 700 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con en cada caso aproximadamente 300 ml de solución acuosa semisaturada de cloruro de amonio, agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación y la concentración por evaporación de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 728 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,61 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,33 (cuart, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,29 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,13 min, m/z = 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21A

3-etil-2,4-dioxo-5-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



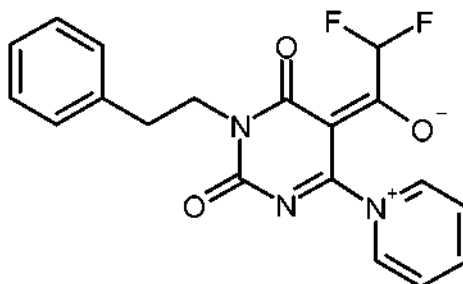
En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) se calentó una mezcla de 4,75 g (15,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 19A, 3,54 g (33,4 mmol) de carbonato de sodio y 3,3 ml (30,3 mmol) de éster de etilo de ácido mercaptoacético en 39 ml de etanol durante 1 hora a 120 °C. A continuación se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se mezcló con aproximadamente 200 ml de agua y se acidificó débilmente con ácido acético (aproximadamente pH 4). Se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de diclorometano. Después del lavado de las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro sódico y secada sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Puriflash con 25 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 1:1). Después de la combinación y la concentración por evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 2,78 g (54 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 11,38 (s, 1H), 4,40 (cuart, 2H), 4,10 (cuart, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,29 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 2, IENpos): $R_t = 2,06$ min, $m/z = 337$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 22A

2,2-difluoroetanolato de 1-[2,6-dioxo-1-(2-feniletíl)-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2H)-ilideno]



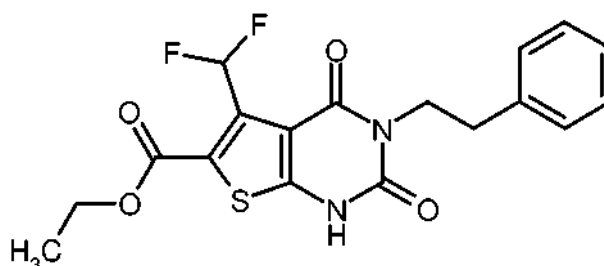
Una suspensión de 5,0 g (19,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 16A en 50 ml de acetonitrilo se mezcló a TA con 16,1 ml (199 mmol) de piridina. Después se añadieron lentamente gota a gota 9,9 ml (79,8 mmol) de anhídrido de ácido difluoroacético. Después de la finalización de la adición se agitó posteriormente todavía durante 1 h a TA. A continuación se mezcló con aproximadamente 500 ml de agua y se extrajo dos veces con en cada caso aproximadamente 500 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico. El sólido suspendido finamente en el extracto después se aspiró y se lavó posteriormente con algo de acetato de etilo. El sólido se secó a alto vacío y dio así una primera fracción del compuesto del título (2,8 g, 37 % del valor teórico). El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo restante se agitó en primer lugar en una mezcla de 20 ml de éter de diisopropilo y 8 ml de acetato de etilo a TA. Ya que el sólido obtenido después de la aspiración todavía estaba ligeramente impurificado, se agitó una segunda vez con una mezcla de 30 ml de éter de dietilo y 10 ml de acetato de etilo. Después de una nueva aspiración y secado con alto vacío se obtuvo de este modo una segunda fracción del compuesto del título (2,3 g, 31 % del valor teórico). En total se obtuvieron de este modo 5,1 g (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 9,22 (d, 2H), 8,81 (t, 1H), 8,27 (t, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,04 (m, 2H), 2,84 (m, 2H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 372$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23A

2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-5-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



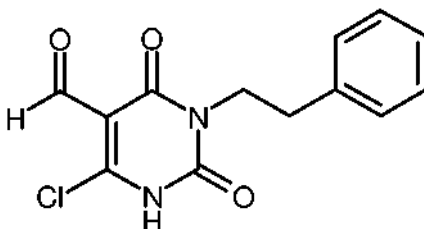
En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) se calentó una mezcla de 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 22A, 2,51 g (23,7 mmol) de carbonato de sodio y 2,36 ml (21,5 mmol) de éster de etilo de ácido mercaptoacético en 22,4 ml de etanol durante 2 h a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en aproximadamente 400 ml de agua, se acidificó débilmente mediante la adición de ácido acético y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 400 ml de diclorometano. El sólido suspendido finamente en los extractos orgánicos combinados se aspiró y se agitó con una mezcla de 25 ml de pentano y 25 ml de diclorometano durante 30 min a TA. Después de una nueva aspiración y secado con alto vacío se obtuvo así una primera fracción del compuesto del título (1,76 g, 41 % del valor teórico). El filtrado de la filtración de los extractos orgánicos combinados se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido restante a este respecto se agitó con una mezcla de 20 ml de pentano y 20 ml de diclorometano durante 30 min a TA. Después de la aspiración y el secado con alto vacío se obtuvo de este modo una segunda fracción del compuesto del título (1,14 g, 26 % del valor teórico). En total se obtuvieron de este modo 2,9 g (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,67 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,33 (cuart, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,31 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 395$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 24A

6-cloro-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbaldehído



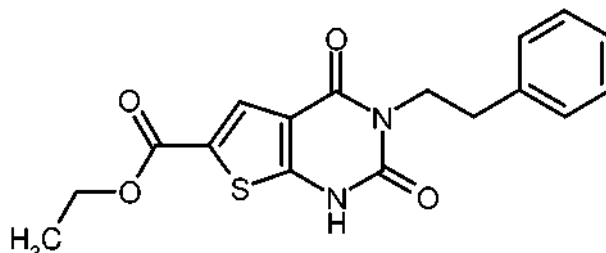
A una temperatura de 0 °C se añadieron 31,7 ml (340 mmol) de oxocloruro de fósforo gota a gota a 7,9 ml de DMF. Después de la finalización de la adición se retiró el baño de frío y la mezcla se mezcló a TA por porciones con 3,95 g (17,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 14A. A continuación se calentó durante 2 h a reflujo. Después del enfriamiento se retiró el exceso de oxocloruro de fósforo en el rotavapor. El residuo restante se vertió con intensa agitación cuidadosamente en agua helada. El precipitado que precipitó a este respecto se aspiró y a continuación se disolvió en acetato de etilo. Se agitó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Las fases de lavado acuosas combinadas se reextrajeron con diclorometano y la fase de diclorometano se combinó con la fase de acetato de etilo. Después de la concentración por evaporación de la fases orgánicas combinadas, el producto en bruto se suspendió en aproximadamente 70 ml de acetato de etilo y se agitó durante 30 min a TA. Después de la aspiración del sólido y el secado con alto vacío se obtuvo así una primera fracción del compuesto del título (1,08 g, pureza del 91 %, 20 % del valor teórico). El filtrado se concentró y a continuación se purificó en grueso mediante filtración por aspiración a través de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Después de una nueva concentración por evaporación, el sólido restante se agitó en una mezcla de 10 ml de acetato de etilo y 3 ml de pentano durante 3 h a TA. Después de la aspiración y el secado con alto vacío se obtuvo de este modo una segunda fracción del compuesto del título (0,91 g, pureza del 63 %, 12 % del valor teórico). Ambas fracciones se pudieron emplear sin purificación adicional en las reacciones sucesivas. En total se obtuvieron de este modo 1,99 g (pureza del 78 %, 33 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 10,14 (s, 1H), 9,91 (s, a, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 2,96 (m, 2H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,72$ min, $m/z = 279/281$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 25A

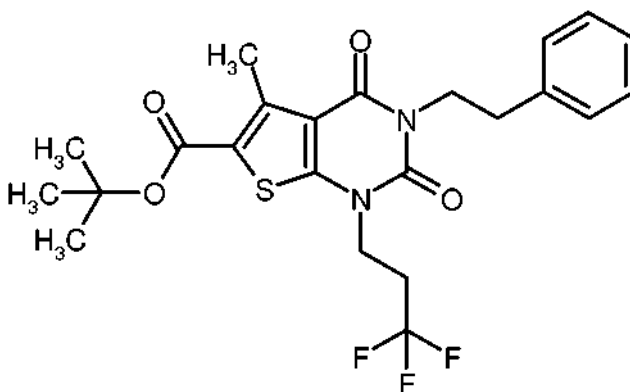
2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



5 En un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) se calentó una mezcla de 1,08 g (3,88 mmol) del compuesto del Ejemplo 24A, 411 mg (3,88 mmol) de carbonato de sodio y 425 μ l (3,88 mmol) de éster de etilo de ácido mercaptoacético en 15 ml de etanol durante 90 min a 120 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El residuo restante se disolvió en algo de diclorometano, se mezcló con un par de gotas de etanol y a continuación se purificó a través de un cartucho de Biotage (50 g de gel de sílice, gradiente de eluyente: Ciclohexano/Acetato de etilo 5:1 \rightarrow 1:2). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 901 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,54 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 4,29 (cuart, 2H), 4,03 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,30 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 345$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 26A5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo

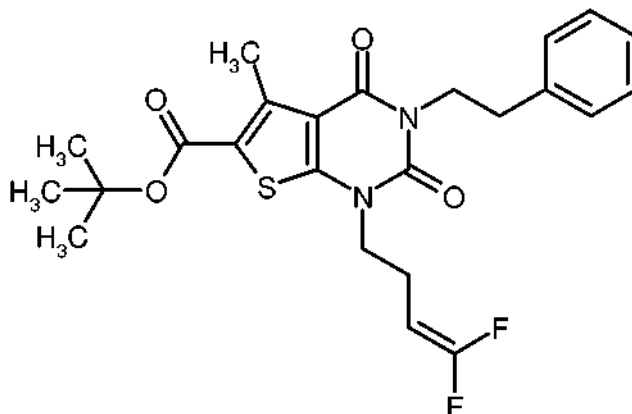
20 Una solución de 5,98 g (15,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 150 ml de DMF se mezcló con 5,55 g (17,0 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 15 min a TA. Después se añadieron 4,16 g (18,6 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se calentó durante 3 h a 100 °C. Después se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage con 340 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron por evaporación. Finalmente se agitó el residuo a TA en 50 ml de pentano/diclorometano (100:5). Después de una nueva filtración, concentración por evaporación y secado con alto vacío se obtuvieron 5,33 g (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,54 (s, 9H),

30 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,49$ min, $m/z = 483$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 27A

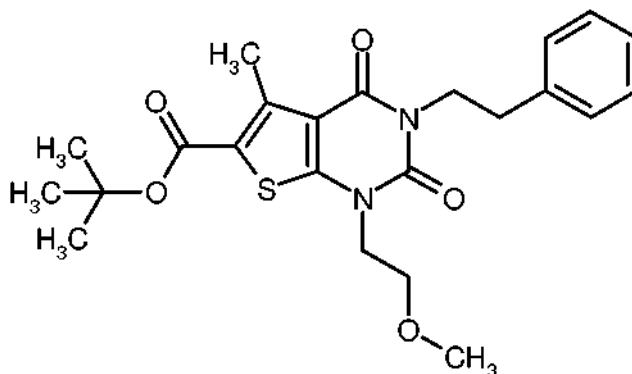
1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26A, se obtuvieron a partir de 1,0 g (2,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A, 1,27 g (3,88 mmol) de carbonato de cesio y 664 mg (3,88 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno 468 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso se pudo prescindir de la purificación por MPLC. El producto en bruto se purificó mediante agitación a TA en una mezcla de 20 ml de pentano y 0,5 ml de diclorometano.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,32-7,29 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,47 (cuart, 2H), 1,59 (s, 9H),
- EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,52$ min, $m/z = 477$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 28A

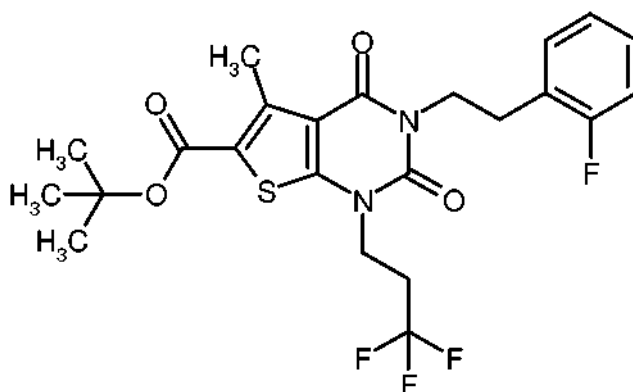
1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



- 15 Una solución de 2,0 g (5,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 60 ml de DMF se mezcló con 1,85 g (5,69 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 10 min a TA. Después se añadieron 863 mg (6,21 mmol) de éter de 2-bromoetil-metilo y la mezcla se calentó durante 30 minutos a 100 °C. Después se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (columna Puriflash con 80 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Después de la filtración, concentración por evaporación y secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 2,22 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título
- 20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (dd, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,53 (s, 9H),
- 25 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,40$ min, $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 29A

3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



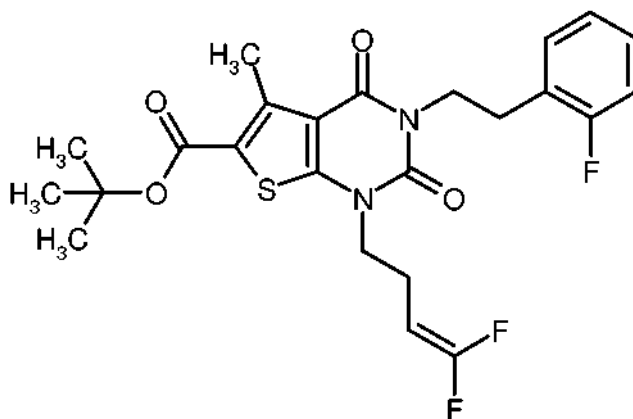
Una solución de 750 mg (1,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A en 20 ml de DMF se mezcló con 665 mg (2,04 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 15 min a TA. Después se añadieron 498 mg (2,23 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La mezcla se calentó globalmente durante 17 h a 100 °C añadiéndose después de 5 h de tiempo de reacción de nuevo 498 mg (2,23 mmol) y después de 8 horas de tiempo de reacción, otros 249 mg (1,12 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. Después de la finalización de la reacción, se concentró en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto bruto se purificó mediante MPLC (columna Puriflash con 200 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron por evaporación. Finalmente se agitó el residuo a TA en una mezcla de 30 ml de pentano y 1 ml de diclorometano. Después de una nueva filtración, concentración por evaporación y secado con alto vacío se obtuvieron 430 mg (44 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,29-7,24 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 1,53 (s, 9H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,42$ min, $m/z = 501$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30A

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



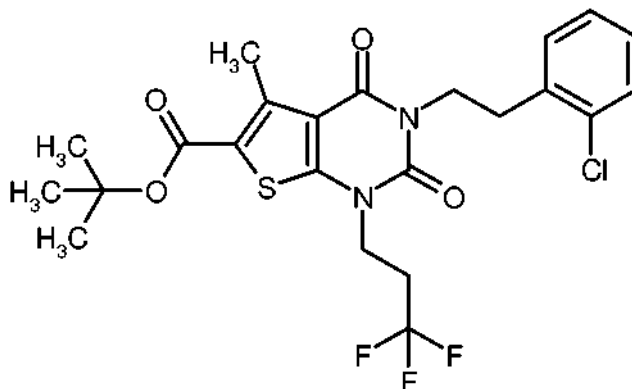
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 29A se obtuvieron a partir de 750 mg (1,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 9A, 906 mg (2,78 mmol) de carbonato de cesio y 476 mg (2,78 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno 480 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el tiempo de reacción ascendió solo a 60 min y durante este tiempo no se produjo ninguna otra adición de agente de alquilación. Además se pudo prescindir de la purificación por MPLC. El producto en bruto se purificó mediante agitación en 20 ml de pentano a TA.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,29-7,23 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 4,60 (d de t de d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,53 (s, 9H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,46$ min, $m/z = 495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31A

3-[2-(2-clorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetra-hidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo

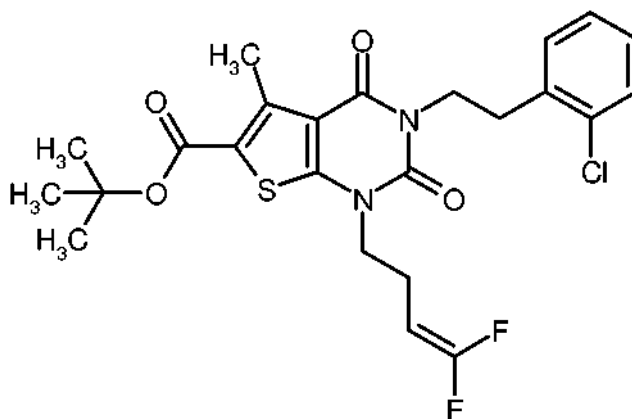


- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 29A se obtuvieron a partir de 750 mg (1,78 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A, 639 mg (1,69 mmol) de carbonato de cesio y en primer lugar 479 mg (2,14 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano 440 mg (48 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción en este caso ascendió en total a 3 días y la adición de agente de alquilación adicional se produjo después de 6 h y 16 h (en cada caso 240 mg, 1,07 mmol).
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,36-7,33 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,59-2,47 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,46$ min, $m/z = 517/519$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32A

- 15 3-[2-(2-clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



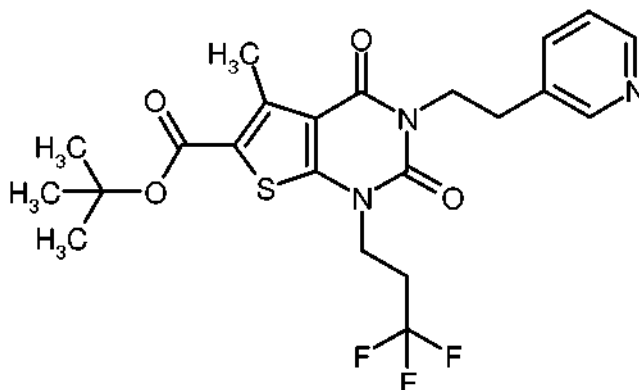
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 29A se obtuvieron a partir de 750 mg (1,85 mmol) del compuesto del Ejemplo 10A, 871 mg (2,67 mmol) de carbonato de cesio y 457 mg (2,67 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno 543 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el tiempo de reacción ascendió solo a 60 min y durante este tiempo no se realizó ninguna otra adición de agente de alquilación. Además se pudo prescindir de la purificación por MPLC. El producto en bruto se purificó mediante agitación en 20 ml de pentano a TA.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,42-7,38 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 4,60 (d de t de d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

- 25 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,50$ min, $m/z = 511/513$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33A

5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



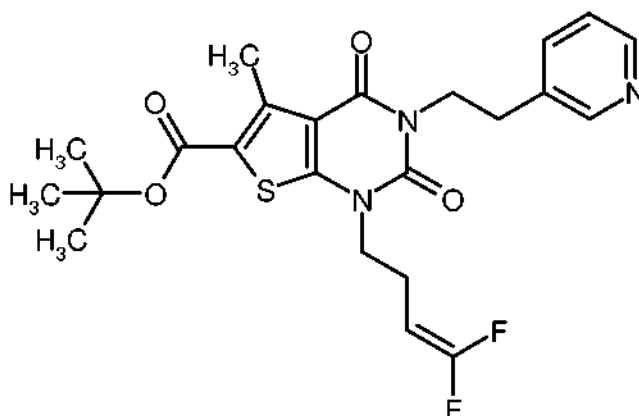
Una solución de 900 mg (2,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A en 25 ml de DMF se mezcló con 1,14 g (3,48 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 15 min a TA. Después se añadieron 780 mg (3,48 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se calentó durante 6 h a 90 °C. Después se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage 50 g de gel de sílice, Ciclohexano/Acetato de etilo 5:1 → 1:1). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron por evaporación. El residuo se agitó entonces en una mezcla de 20 ml de ciclohexano y 1 ml de diclorometano durante 2 h a TA. Después de nueva filtración, concentración por evaporación y secado con alto vacío se obtuvo una primera fracción del compuesto del título (117 mg, 10 % del valor teórico). El filtrado se continuó purificando después de la concentración por evaporación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación y la concentración por evaporación de las fracciones de producto se obtuvo de este modo una segunda fracción del compuesto del título (381 mg, 33 % del valor teórico). En total se obtuvieron así 498 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,43-8,41 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34A

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



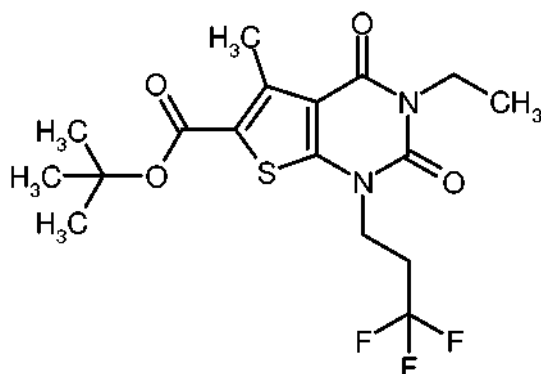
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 33A se obtuvieron a partir de 900 mg (2,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 11A, 1,14 g (3,48 mmol) de carbonato de cesio y 596 mg (3,48 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno en total 610 mg (55 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,43-8,40 (m, 2H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 4,61 (d de t de d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,10$ min, $m/z = 478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35A

3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo

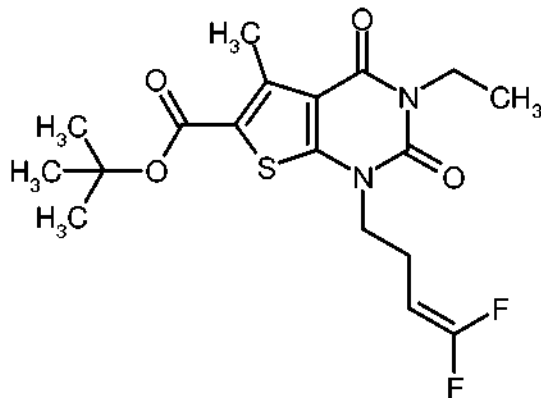


- Una solución de 3,0 g (9,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A en 100 ml de DMF se mezcló con 4,72 g (14,5 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 2,57 g (14,5 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se calentó durante 5 h a 100 °C. Después se concentró por evaporación en un rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (columna Puriflash con 120 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron por evaporación y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,24 g (76 % del valor teórico, pureza del 93 %) del compuesto del título.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,15 (t, 2H), 3,90 (cuart, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,36$ min, $m/z = 407$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 36A

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo

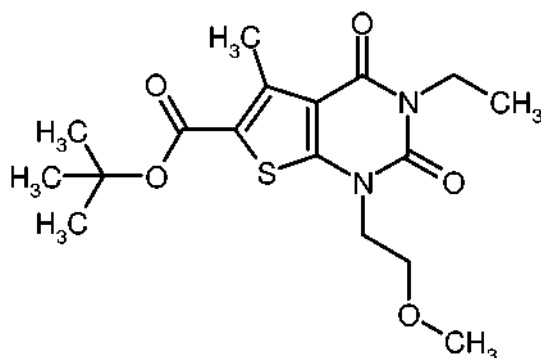


- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 35A, se obtuvieron a partir de 800 mg (2,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, 1,26 g (3,87 mmol) de carbonato de cesio y 661 mg (3,87 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobut-1-eno 778 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el tiempo de reacción ascendió solo a 1 h. Asimismo como modificación se usó para la purificación por MPLC un cartucho Puriflash que contenía 40 g de gel de sílice y finalmente se purificó el producto mediante agitación en pentano/diclorometano (30:1).
- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,25 (d de t de d, 1H), 4,06 (cuart, 2H), 3,98 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,51 (*pseudo*-cuart, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,25 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,39$ min, $m/z = 401$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 37A

3-etil-1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



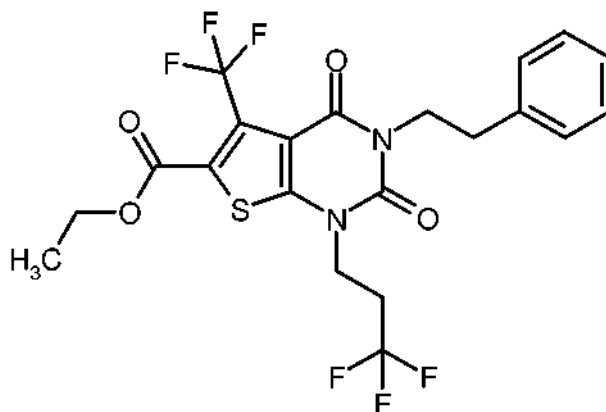
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 35A se obtuvieron a partir de 800 mg (2,58 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A, 1,26 g (3,87 mmol) de carbonato de cesio y 537 mg (3,87 mmol) de éter de 2-bromoetilmetilo 680 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente se usó en este caso para la purificación por MPLC un cartucho Biotage que contenía 50 g de gel de sílice y finalmente se purificó el producto mediante agitación en 31 ml de pentano/diclorometano (30:1).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 4,13 (t, 2H), 4,07 (cuart, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,58 (s, 9H), 1,26 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 38A

2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



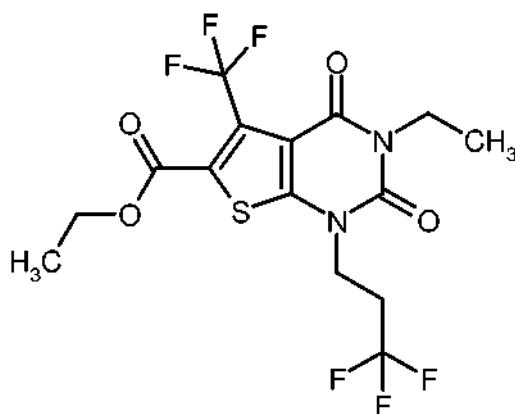
15 Una solución de 700 mg (1,70 mmol) del compuesto del Ejemplo 20A en 20 ml de DMF se mezcló con 719 mg (2,21 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 15 min a TA. Después se añadieron 570 mg (2,55 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se calentó durante 60 min a 100 °C. Después se mezcló con 400 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de éter de dietilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se agitó en una mezcla de 25 ml de pentano y 0,5 ml de éter de dietilo durante 1 h a TA. Se filtró y el residuo se secó a alto vacío. De este modo se obtuvo una primera fracción del compuesto del título (497 mg, 57 % del valor teórico). Una segunda fracción se aisló mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6) de la lejía madre de la agitación (138 mg, 16 % del valor teórico). En total se obtuvieron así 635 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,32-7,20 (m, 5H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 4,42 (cuart, 2H), 4,26-4,22 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 1,41 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,30$ min, $m/z = 509$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39A

3-etil-2,4-dioxo-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxilato de etilo



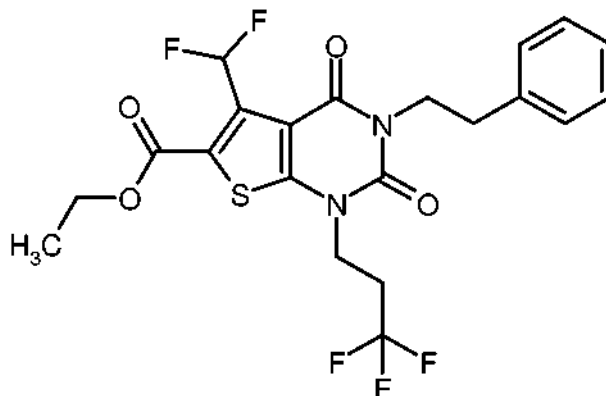
Una solución de 2,0 g (5,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 21A en 40 ml de DMF se mezcló con 1,39 g (13,1 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 15 min a TA. Después se añadieron 2,66 g (11,9 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se calentó a 60 °C. Después se añadieron otros 2,66 g (11,9 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La agitación a 60 °C se prolongó durante 16 h. Después del enfriamiento a TA se mezcló con aproximadamente 160 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 80 ml de éter de dietilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante MPLC a través de un cartucho Puriflash (100 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 7:1 → 1:1). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron por evaporación y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,86 g (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,41 (cuart, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,08 (cuart, 2H), 2,73-2,61 (m, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,26 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 40A

5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



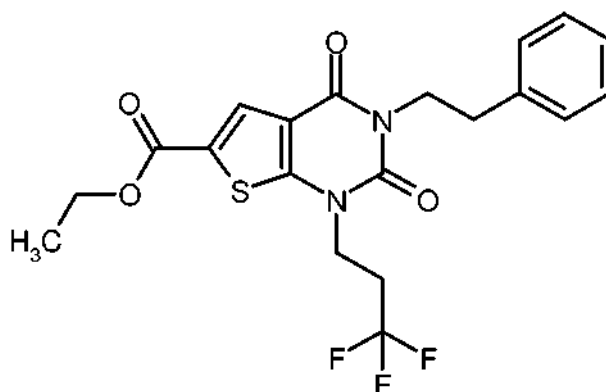
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 38A se obtuvieron a partir de 2,90 g (7,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 23A y 1,72 ml (14,7 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano 2,22 g (61 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto en bruto se agitó en este caso para la purificación tres veces sucesivamente con las siguientes mezclas de disolventes a TA: la primera y la segunda vez en cada caso con 100 ml de pentano y 5 ml de éter de dietilo, la tercera vez con 50 ml de pentano y 5 ml de éter de dietilo.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 7,74 (t, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 4,36 (cuart, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 4H), 1,32 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 491$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 41A

2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



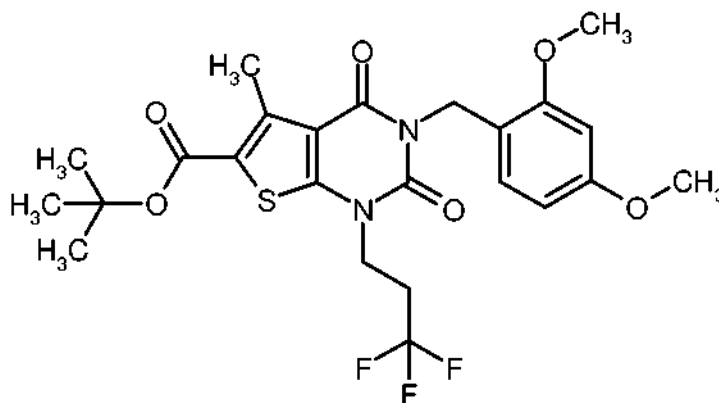
Una solución de 900 mg (2,61 mmol) del compuesto del Ejemplo 25A en 10 ml de DMF se mezcló con 1,28 g (3,92 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 878 mg (3,92 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) durante 2 h a 45 min a 100 °C. Después del enfriamiento a TA se mezcló con aproximadamente 60 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El residuo obtenido se agitó con una mezcla de 20 ml de pentano y 1 ml de éter de dietilo durante aproximadamente 16 h a TA. Después de la aspiración y el secado con alto vacío se obtuvieron 895 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,87 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 3H), 4,32 (cuart, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,89-2,73 (m, 4H), 1,31 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,24 min, m/z = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 42A

3-(2,4-dimetoxibencil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



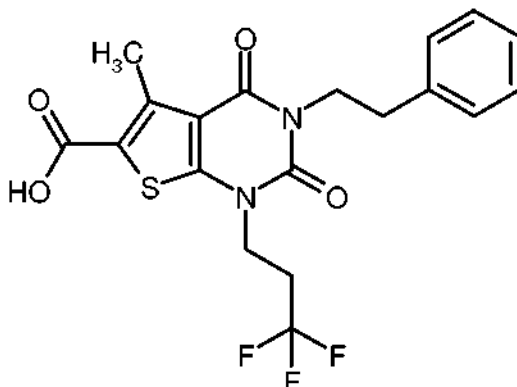
Una solución de 11,3 g (26,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 13A en 250 ml de DMF se mezcló con 6,10 g (57,5 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 15 min a TA. Después se añadieron 11,7 g (52,3 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano, y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 6 h se añadieron otros 11,7 g (52,3 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La agitación a 70 °C se prolongó durante 7 h. Después del enfriamiento a TA se retiró la mayor parte de los componentes volátiles (inclusive DMF) en el rotavapor. El residuo se mezcló con aproximadamente 400 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se purificó mediante MPLC a través de un cartucho Biotage (340 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron por evaporación. Después de la agitación del residuo con pentano/diclorometano (25:1), no hubo filtrado y secado con alto vacío se obtuvieron 8,78 g (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,75 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,38 min, m/z = 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43A

Ácido 5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



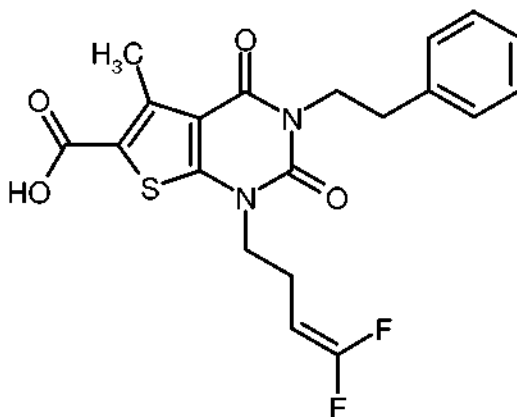
- 5 Una solución de 5,69 g (11,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 26A en 240 ml de diclorometano se mezcló con 80 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó en éter de dietilo, se aspiró y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,89 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,47 (s. a, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

- 10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,11$ min, $m/z = 427$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 44A

Ácido 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



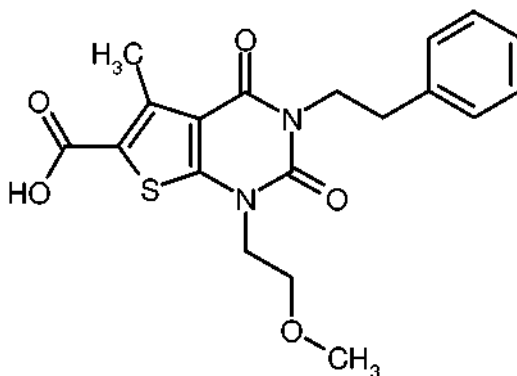
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron a partir de 520 mg (1,09 mmol) del compuesto del Ejemplo 27A y 5 ml de ácido trifluoroacético en 10 ml de diclorometano 328 mg (71 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,42 (s. a, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,63 (d de t de d, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,38 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 45A

Ácido 1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



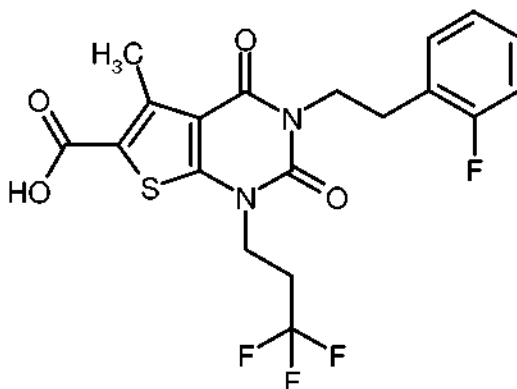
Una solución de 5,0 g (11,2 mmol) del compuesto del Ejemplo 28A en 225 ml de diclorometano se mezcló con 75 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó en éter de dietilo, se aspiró y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,1 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,37 (s. a, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,09-4,04 (m, 4H), 3,62 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,84 (dd, 2H), 2,75 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 389$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46A

10 Ácido 3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



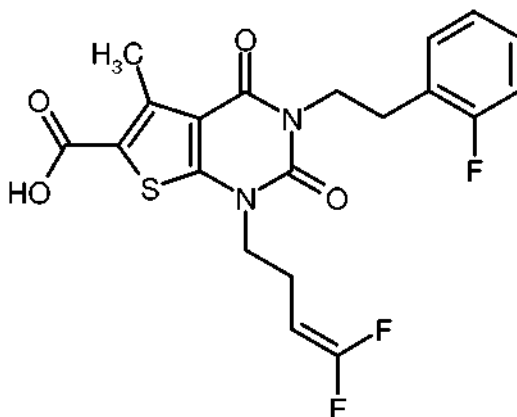
Una solución de 420 mg (0,84 mmol) del compuesto del Ejemplo 29A en 20 ml de diclorometano se mezcló con 10 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad y a continuación se secó el residuo con alto vacío. Se obtuvieron 300 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,47 (s. a, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,70 (t, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,11$ min, $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 47A**

Ácido 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



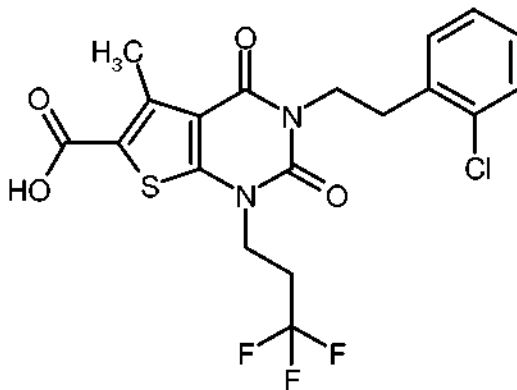
Una solución de 750 mg (1,52 mmol) del compuesto del Ejemplo 30A en 30 ml de diclorometano se mezcló con 15 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó en éter de dietilo, se aspiró y el sólido se secó a alto vacío. Así se obtuvieron 320 mg (47 % del valor teórico) del compuesto del título. Ya que la lejía madre aparte del compuesto del título no contenía más impurezas, se concentró por evaporación completamente y el residuo restante se secó así mismo con alto vacío (290 mg, 42 % del valor teórico). En total se obtuvieron de este modo 610 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,42 (s. a, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,61 (d de t de d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48A

Ácido 3-[2-(2-clorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



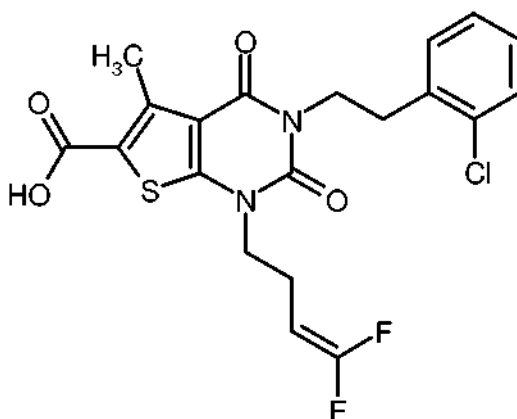
Una solución de 420 mg (0,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 31A en 15 ml de diclorometano se mezcló con 7 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó en éter de dietilo, se aspiró y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 295 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,46 (s. a, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 4,15-4,10 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,74 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,17$ min, $m/z = 461/463$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 49A

Ácido 3-[2-(2-clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



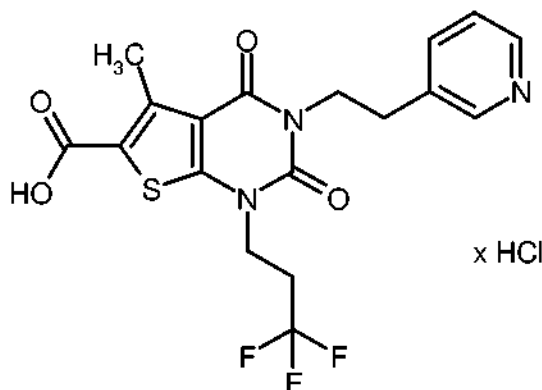
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 48A se obtuvieron a partir de 525 mg (1,03 mmol) del compuesto del Ejemplo 32A y 7 ml de ácido trifluoroacético en 15 ml de diclorometano 345 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13,41 (s. a, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 4,61 (d de t de d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 455/457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 50A

- 10 Clorhidrato de ácido 5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



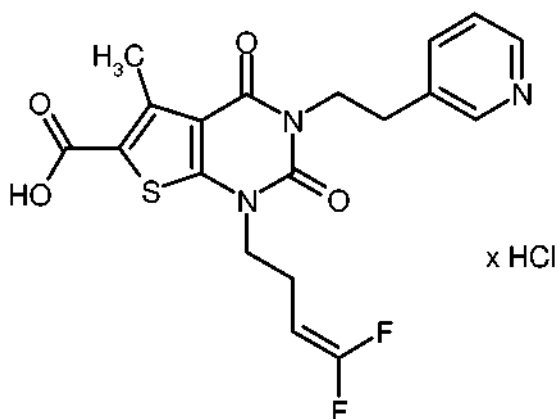
- 15 450 mg (0,93 mmol) del compuesto del Ejemplo 33A se mezclaron en 9,3 ml de una solución 4 M de cloruro de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitaron aproximadamente durante 16 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó en 10 ml de éter de dietilo durante 30 min a TA, se aspiró y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 463 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13,50 (s. a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,67$ min, $m/z = 428$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 51A

Clorhidrato de ácido 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



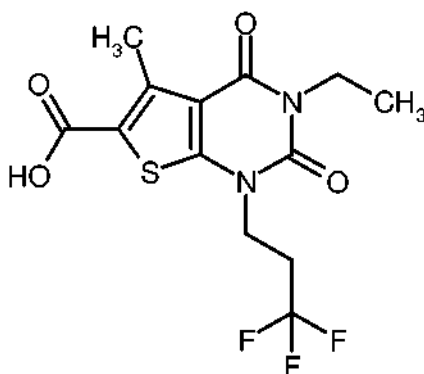
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 50A se obtuvieron a partir de 450 mg (0,94 mmol) del compuesto del Ejemplo 34A 365 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,45 (s. a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 4,61 (d de t de d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,70$ min, $m/z = 422$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52A

Ácido 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10 Procedimiento A:

Una solución de 6,89 g (16,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A en 240 ml de diclorometano se mezcló con 80 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó en éter de dietilo, se aspiró y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 5,13 g (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,46 (s. a, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

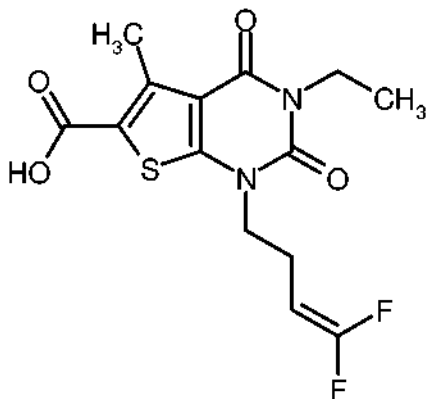
EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 351$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Procedimiento B:

20 Una solución de 2,9 g (8,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 167A en una mezcla de 22 ml de acetona y 10 ml de agua se mezcló a aproximadamente 2 °C con 926 mg (9,54 mmol) de ácido sulfamínico y 1,56 g (13,0 mmol) de dihidrogenofosfato sódico. A continuación se añadió gota a gota una solución de 1,03 g (9,11 mmol, contenido del 80 %) de clorito sódico en 4 ml de agua tan lentamente que la temperatura de la mezcla de reacción no superó los 6 °C. Después de 30 min se retiró el baño de frío y la mezcla se continuó agitando durante una noche a TA. Después se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo dos veces con en cada caso 150 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico anhidro, a continuación se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (40 g de gel de sílice, eluyente: diclorometano/metanol 100:0 → 90:10). Después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo se obtuvieron 2,60 g (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 53A

Ácido 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



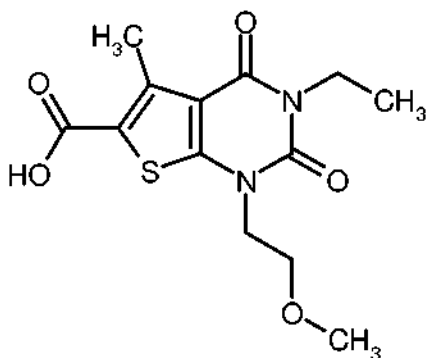
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 52A se obtuvieron a partir de 750 mg (1,87 mmol) del compuesto del Ejemplo 36A 528 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,40 (s. a, 1H), 4,64 (d de t de d, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,90 (cuart, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,40 (*pseudo*-cuart, 2H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 345$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 54A

- 10 Ácido 3-etil-1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



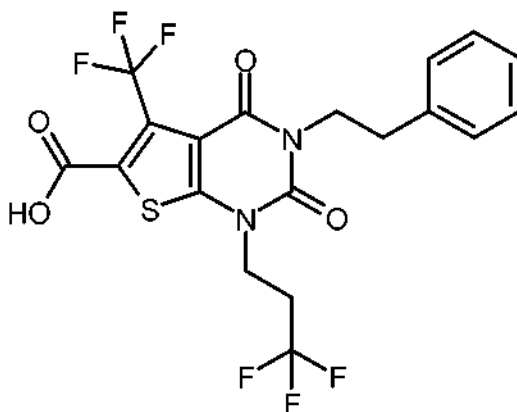
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 52A se obtuvieron a partir de 650 mg (1,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 37A 469 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,36 (s. a, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,90 (cuart, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,78$ min, $m/z = 313$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 55A

Ácido 2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



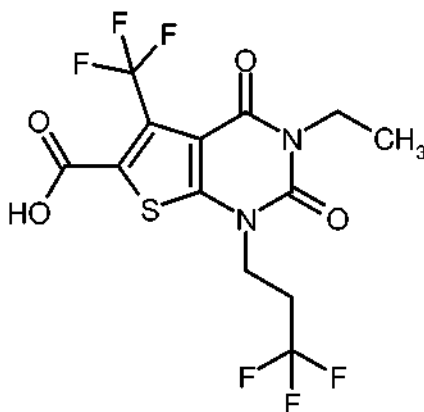
5 Una solución de 495 mg (0,970 mmol) del compuesto del Ejemplo 38A en 20 ml de etanol se mezcló con una solución de 35 mg (1,46 mmol) de hidróxido de litio en 10 ml de agua y se agitó durante aproximadamente 16 h a TA. A continuación se retiraron todos los constituyentes volátiles en el rotavapor. El residuo restante se recogió en agua y se acidificó con 2 ml de ácido clorhídrico 1 M. A este respecto el producto precipitó, se aspiró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 460 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,50 (s. a, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 4H).

EM/CL (Procedimiento 2, IENpos): R_t = 2,34 min, m/z = 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 56A

Ácido 3-etil-2,4-dioxo-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



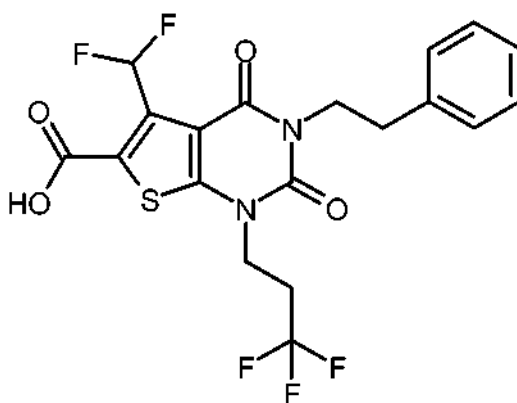
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 55A se obtuvieron a partir de 231 mg (0,540 mmol) del compuesto del Ejemplo 39A 178 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,51 (s. a, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,76 min, m/z = 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 57A

20 Ácido 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



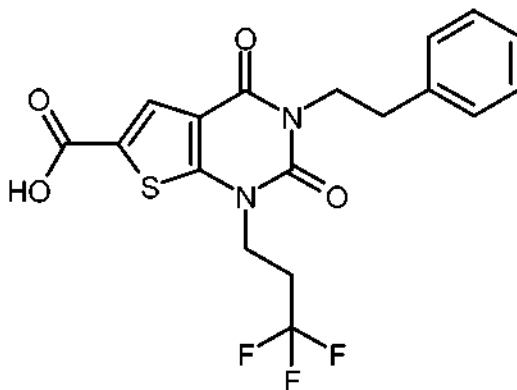
Una solución de 800 mg (1,63 mmol) del compuesto del Ejemplo 40A en 33 ml de etanol se mezcló con una solución de 59 mg (2,45 mmol) de hidróxido de litio en 17 ml de agua y se agitó durante 3 h a TA. A continuación se retiraron todos los constituyentes volátiles en el rotavapor. El residuo restante se recogió en agua y se acidificó con 2 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo restante se agitó con una mezcla de 30 ml de pentano y 3 ml de éter de dietilo a TA. Después de la aspiración y el secado con alto vacío se obtuvieron 482 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

5
10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,79 (t, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,19 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 2,87-2,73 (m, 4H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 463$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 58A

Ácido 2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



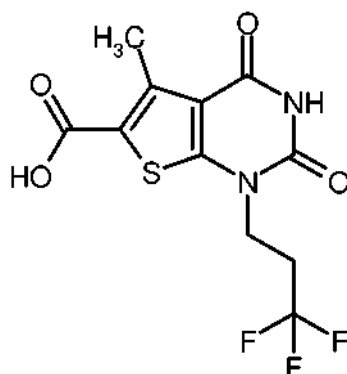
15
20 Una solución de 800 mg (1,82 mmol) del compuesto del Ejemplo 41A en 24 ml de etanol se mezcló con una solución de 65 mg (2,73 mmol) de hidróxido de litio en 8 ml de agua. A continuación se añadieron todavía 2 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Después se retiraron todos los constituyentes volátiles en el rotavapor. El residuo restante se recogió en aproximadamente 200 ml de agua y se acidificó con 3 ml de ácido clorhídrico 1 M. A este respecto el producto precipitó, se aspiró, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 639 mg (83 % del valor teórico, pureza del 97 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,63 (s. a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 3H), 4,16 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,78 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 59A

Ácido 5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



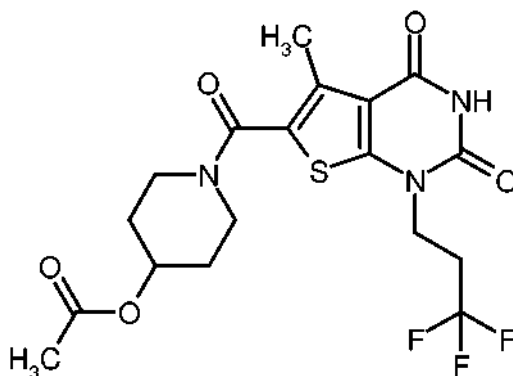
3,32 g (6,27 mmol) del compuesto del Ejemplo 42A se disolvieron en 130 ml de tolueno y se mezclaron a TA con 5,02 g (37,6 mmol) de tricloruro de aluminio sólido. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 90 min a 50 °C. Después del enfriamiento a TA se añadieron 70 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró por evaporación. El producto en bruto se agitó a TA con 50 ml de pentano/diclorometano (20:1). Después de la aspiración y el secado del sólido con alto vacío se obtuvieron 1,93 g (87 % del valor teórico, pureza de aproximadamente el 92 %) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,40 (ancho, 1H), 11,63 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,72 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,65$ min, $m/z = 323$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 60A

15 Acetato de 1-[[5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-carbonil]piperidin-4-ilo



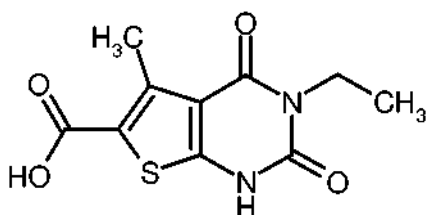
20 1,93 g (6,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A se disolvieron en 40 ml de DMF y se mezclaron sucesivamente con 2,74 g (7,20 mmol) de HATU, 1,29 g (7,20 mmol) de clorhidrato de acetato de piperidin-4-ilo [Bib.: T. Kikuchi y col., J. Med. Chem. 2005, 48 (7), 2577-2583] y 3,1 ml (18,0 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA, se vertió sobre agua, precipitando el producto. El mismo se aspiró, se lavó posteriormente con algo de agua y se secó a alto vacío. Después de la agitación con éter de dietilo se obtuvieron 2,35 g (80 % del valor teórico, pureza de aproximadamente el 92 %) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,38 (s, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,81$ min, $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 61A

Ácido 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico

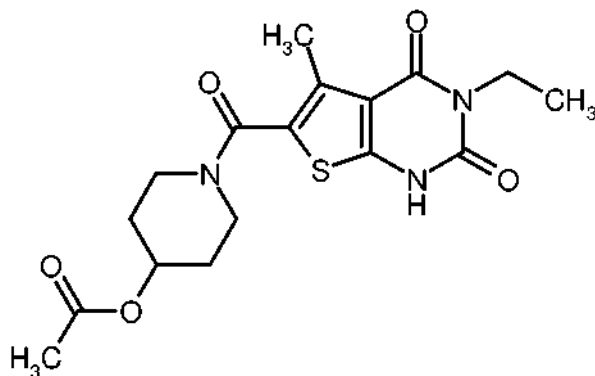


5 Una solución de 30,0 g (96,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A en 300 ml de diclorometano se mezcló con 149 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 12 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó en éter de diisopropilo, se aspiró y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 22,80 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,61$ min, $m/z = 255$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 62A

Acetato de 1-[(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)carbonil]piperidin-4-ilo



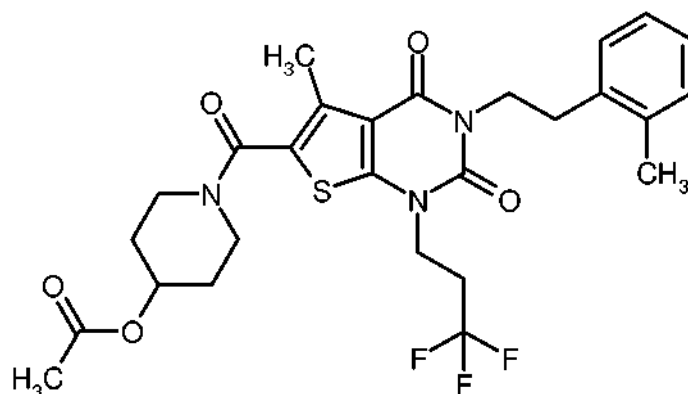
10 19,50 g (76,7 mmol) del compuesto del Ejemplo 61A y 15,16 g (84,4 mmol) de clorhidrato de acetato de piperidin-4-ilo [Bib.: T. Kikuchi y col., J. Med. Chem. 2005, 48 (7), 2577-2583] se disolvieron en 390 ml de DMF y se mezclaron a 0 °C sucesivamente con 43,7 g (115 mmol) de HATU y 47 ml (268 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA, se diluyó con aproximadamente 400 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 1 M, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y a continuación se concentró por evaporación hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante filtración por aspiración a través de gel de sílice con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo. Después de la concentración por evaporación de la fracción de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 8,80 g (30 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,23 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,86 (cuart, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,35 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,11 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,72$ min, $m/z = 380$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 63A

25 Acetato de 1-({5-metil-3-[2-(2-metilfenil)etil]-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



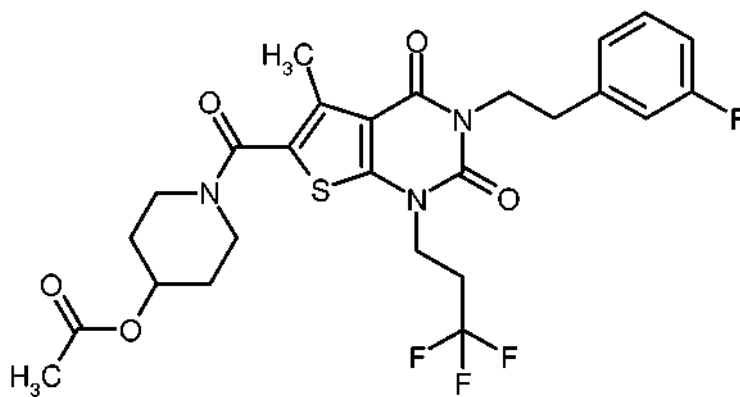
70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 31,5 μ l (0,235 mmol) de alcohol 2-(2-metilfenil)-etílico se disolvieron en 2 ml de THF anhidro y se mezclaron sucesivamente con 62 mg (0,235 mmol) de trifenilfosfina y 46,5 μ l (0,235 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). Después de aproximadamente 16 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se separó en dos porciones mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron por evaporación y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 66 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,22-7,11 (m, 4H), 5,04 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64A

Acetato de 1-({3-[2-(3-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



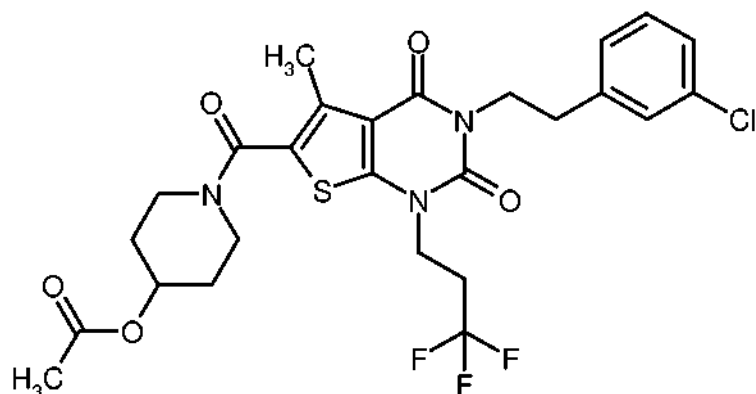
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 29,3 μ l (0,235 mmol) de alcohol 2-(3-fluorofenil)etílico 65 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (dt, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 4H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 570$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 65A

Acetato de 1-({3-[2-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



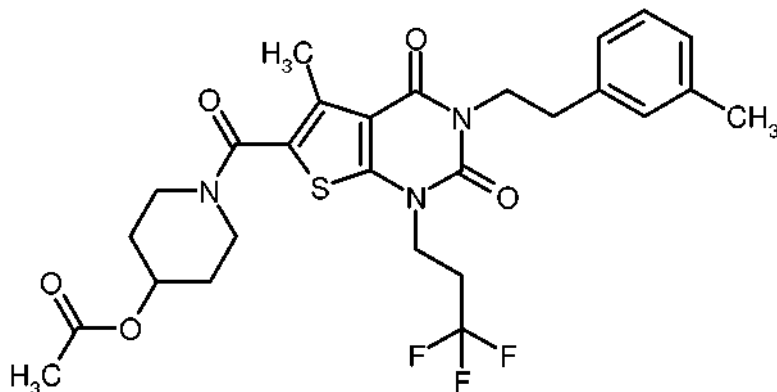
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 37 mg (0,235 mmol) de alcohol 2-(3-fluorofenil)etilico a 74 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,28-7,17 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 5,04 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 4H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 586/588$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 66A

- 10 Acetato de 1-({5-metil-3-[2-(3-metilfenil)etil]-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



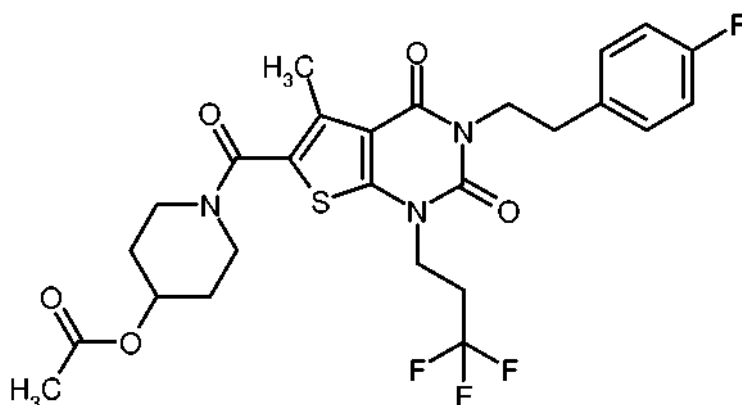
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 37 mg (0,235 mmol) de alcohol 2-(3-metilfenil)etilico 61 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,20 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 4H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 67A

Acetato de 1-({3-[2-(4-fluorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



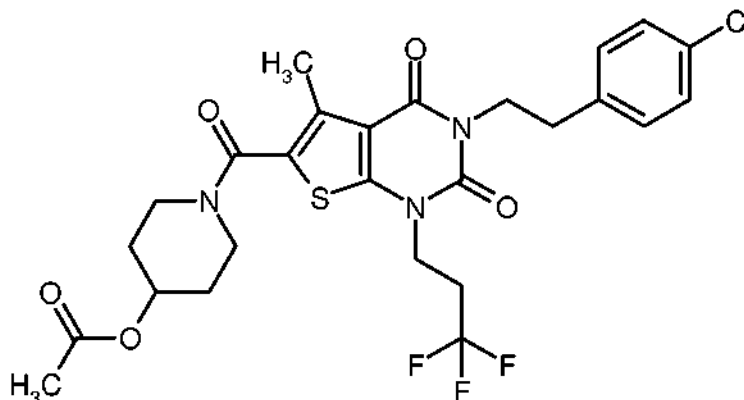
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 42 mg (0,094 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 20 mg (0,141 mmol) de alcohol 2-(4-fluorofenil)etílico 39 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,27-7,23 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 6,99 (t, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 4H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 570$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 68A

- 10 Acetato de 1-({3-[2-(4-clorofenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



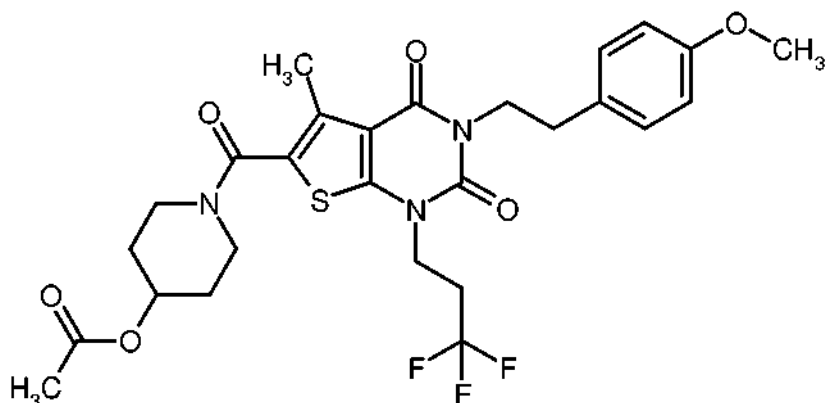
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 37 mg (0,235 mmol) de alcohol 2-(4-clorofenil)etílico 78 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,27 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 4H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 586/588$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 69A

- 20 Acetato de 1-({3-[2-(4-metoxifenil)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



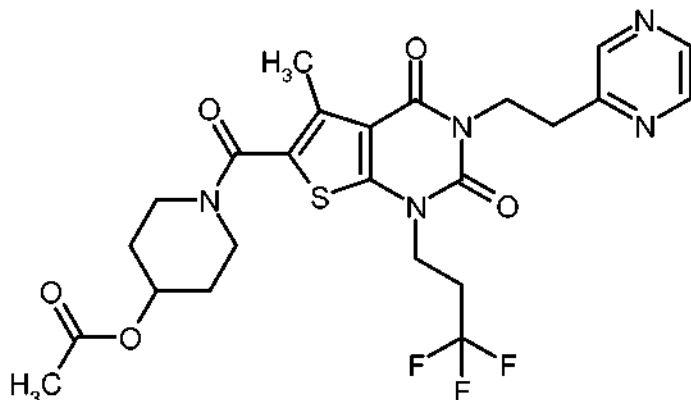
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 36 mg (0,235 mmol) de alcohol 2-(4-metoxifenil)etilico 72 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,20 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 4H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55-3,48 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 582$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70A

- 10 Acetato de 1-({5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(pirazin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



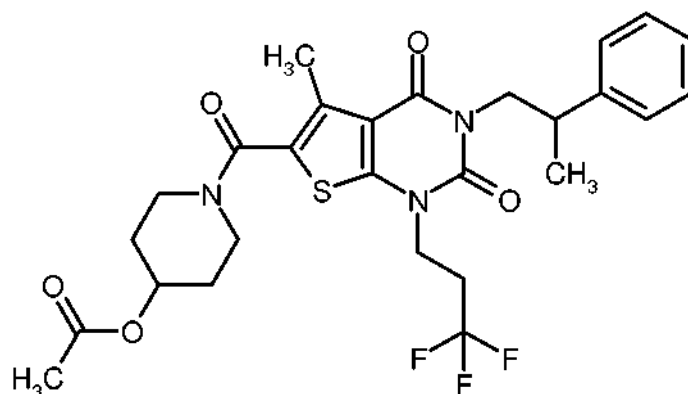
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 29 mg (0,235 mmol) de 2-(2-hidroxietil)pirazina [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: Patente de Estados Unidos US 5 344 830, Ejemplo 18/paso A] dos fracciones del compuesto del título: 14 mg (16 % del valor teórico, puro) así como y 93 mg de una mezcla del compuesto del título con óxido de trifenilfosfina. Apartándose el procedimiento del Ejemplo 63A se realizó aquí la purificación por HPLC preparativa según el Procedimiento 7.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 8,51-8,42 (m, 3H), 5,04 (m, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 554$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71A

Acetato de 1-({5-metil-2,4-dioxo-3-[2-fenilpropil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo (*Racemato*)



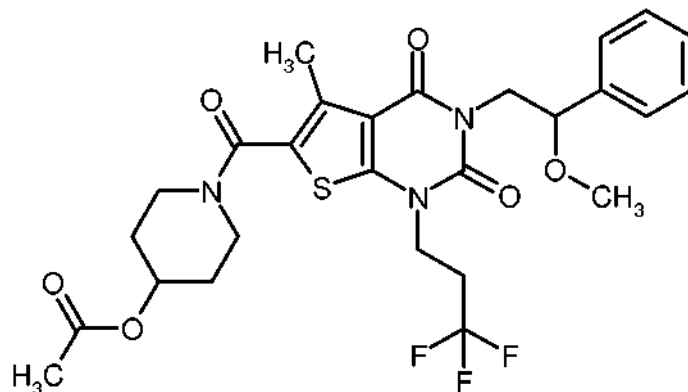
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 200 mg (0,447 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 91 mg (0,670 mmol) de 2-fenilpropan-1-ol racémico 238 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,34-7,24 (m, 4H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72A

- 10 Acetato de 1-[[3-(2-metoxi-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo (*Racemato*)



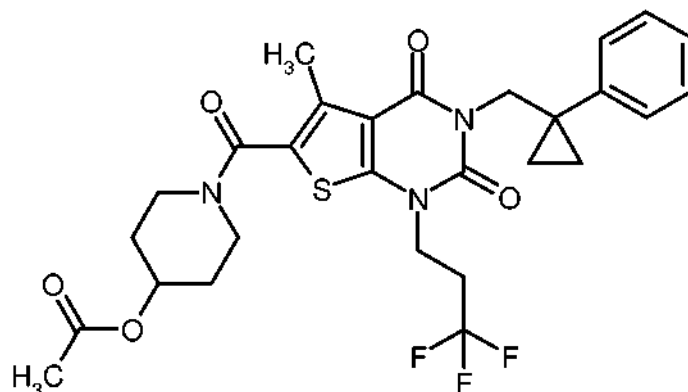
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 200 mg (0,447 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 102 mg (0,670 mmol) de 2-metoxi-2-feniltetanol racémico 256 mg (93 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,41-7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 582$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 73A

Acetato de 1-([5-metil-2,4-dioxo-3-[(1-fenilciclopropil)metil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil)piperidin-4-ilo



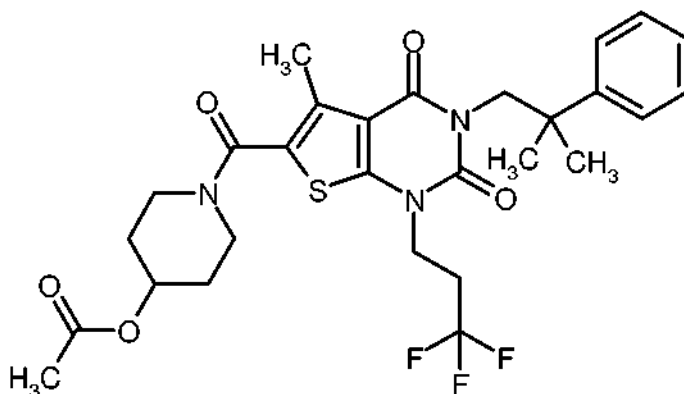
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 50 mg (0,335 mmol) de (1-fenilciclopropil)metanol [Bib.: L. K. Sidnes, P.F.F. Pereira, M. Sandberg, h.H. Oevreboe, J. Cem. Res. Miniprint 2001 (4), 464-474] 57 mg (42 % del valor teórico, pureza del 96 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,26-7,19 (m, 4H), 7,17-7,13 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,32 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,22$ min, $m/z = 578$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 74A

Acetato de 1-[[5-metil-3-(2-metil-2-fenilpropil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



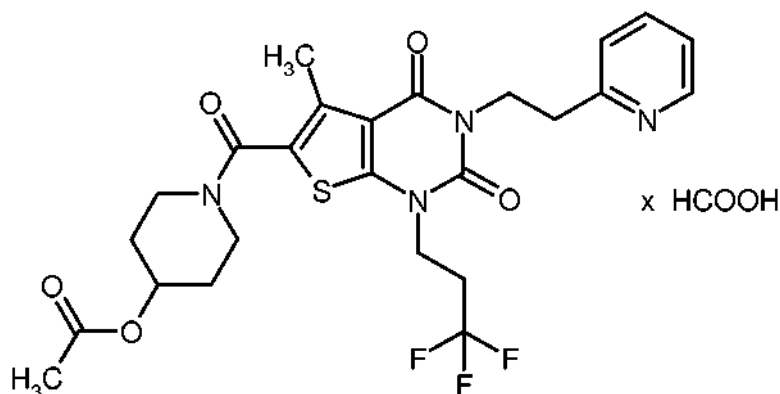
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 150 mg (0,335 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 76 mg (0,503 mmol) de 2-metil-2-fenilpropan-1-ol [Bib.: D. Coletta, B. di Giacomo, B. Natalini, M.-H. Ni, R. Pellicciari, Farmaco 1999, 54 (9), 600-610] 104 mg (51 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,43 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 4H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 580$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 75A

Acetato de 1-{{5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil]piperidin-4-ilo (sal de ácido fórmico)



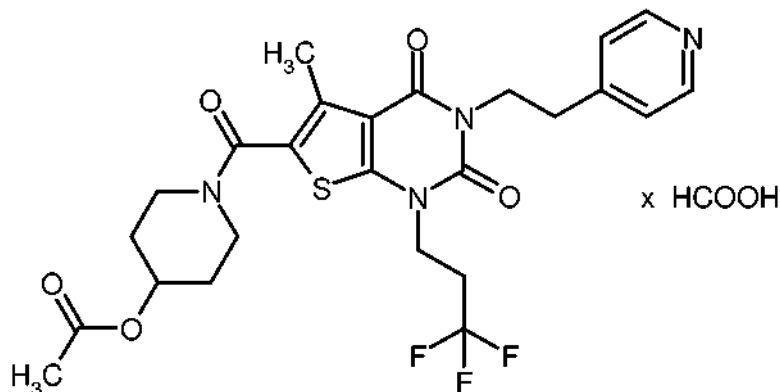
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 29 mg (0,235 mmol) de 2-(2-hidroxietil)piridina 112 mg (95 % del valor teórico, pureza del 80 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,88 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,71 (dt, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,11 (t, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 553$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 76A

- 10 Acetato de 1-({5-metil-2,4-dioxo-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo (sal de ácido fórmico)



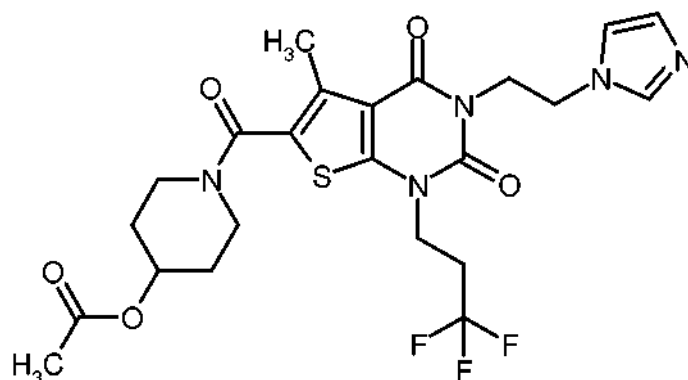
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 70 mg (0,156 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 29 mg (0,235 mmol) de 4-(2-hidroxietil)piperidina 54 mg (50 % del valor teórico, pureza del 80 %) del compuesto del título.

- 15

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 553$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77A

Acetato de 1-({3-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo



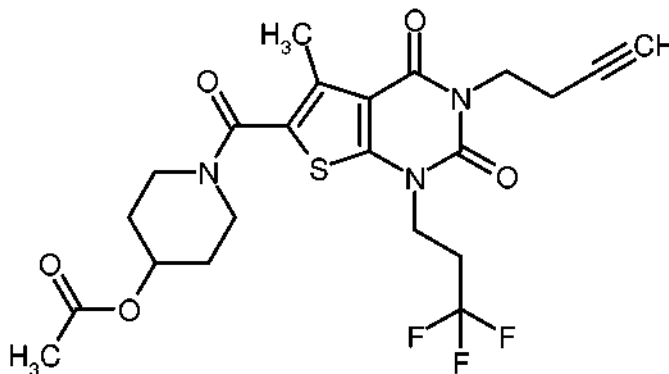
Una solución de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A en 3 ml de DMF se mezcló con 182 mg (0,559 mmol) de carbonato de cesio y se agitó a TA durante 10 min. Después se añadieron 45 mg (0,268 mmol) de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol [Bib.: M. L. Burdeinyi, S. V. Popkov, M. V. Kharchevnikowa, Russ. Chem. Bull. 2009, 58 (5), 936-939]. Después de agitación durante una noche a TA, la conversión no era completa. Por ello, la mezcla se calentó de nuevo durante 1 h a 70 °C. Después del enfriamiento a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en algo de metanol y se pasó a través de un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de la posterior concentración por evaporación y secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 106 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de base libre.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,58 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 4H), 4,09 (t, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,67 min, m/z = 542 [M+H]⁺.

Ejemplo 78A

Acetato de 1-[[3-(but-3-in-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



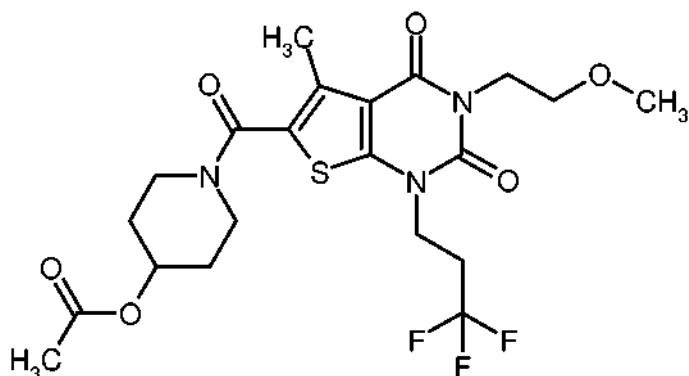
Una solución de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A en 3 ml de DMF se mezcló con 80 mg (0,246 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 10 min a TA. Después se añadieron 37 mg (0,268 mmol) de 4-bromobutina. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h a TA y después se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 90 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 4,92 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,88 (t, 1H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,99 min, m/z = 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 79A

Acetato de 1-[[3-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



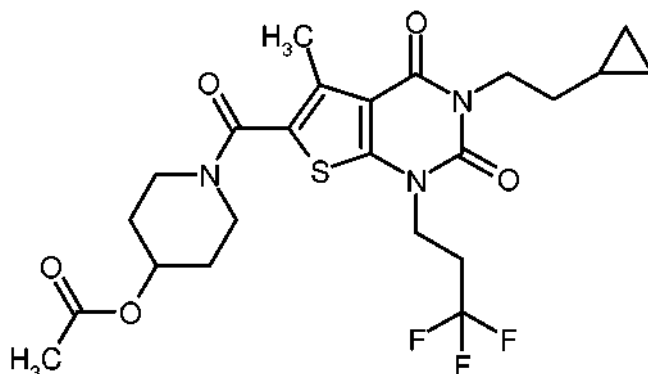
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 78A se obtuvieron a partir de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 37 mg (0,268 mmol) de metiléter de 2-bromoetilo 94 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,92 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 80A

- 10 Acetato de 1-[[3-(2-ciclopropyletil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



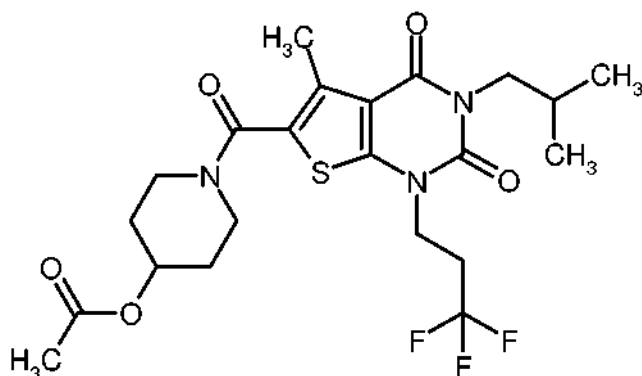
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 29 mg (0,335 mmol) de 2-ciclopropiletanol 52 mg (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,91 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,44 (cuart, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,41-0,37 (m, 2H), 0,02 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de TMS).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,12$ min, $m/z = 516$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 81A**

Acetato de 1-[[3-isobutil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



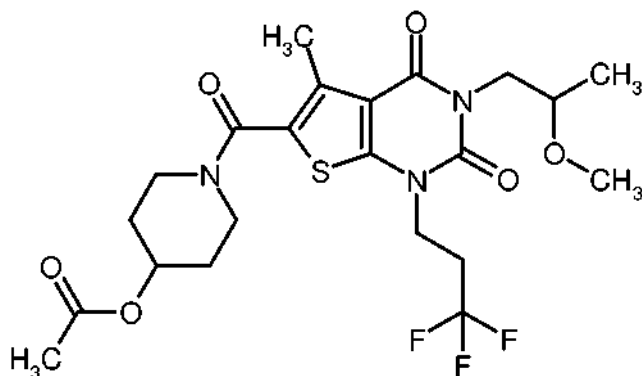
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 25 mg (0,335 mmol) de 2-metilpropanol 95 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,92 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,79-3,70 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 0,86 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,11$ min, $m/z = 504$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 82A

- 10 Acetato de 1-([3-(2-metoxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil)piperidin-4-ilo (*Racemato*)



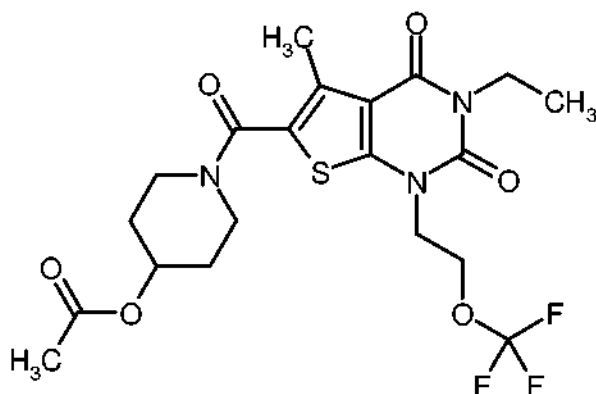
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 80 mg (0,179 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 24 mg (0,268 mmol) de 2 metoxipropanol racémico 53 mg (57 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente se cromatografió el producto obtenido después de la HPLC preparativa aquí de nuevo a través de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2:1).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,92 (m, 1H), 4,13 (cuart, 2H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,64 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,06 (d, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 520$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 83A**

Acetato de 1-([3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil)piperidin-4-ilo



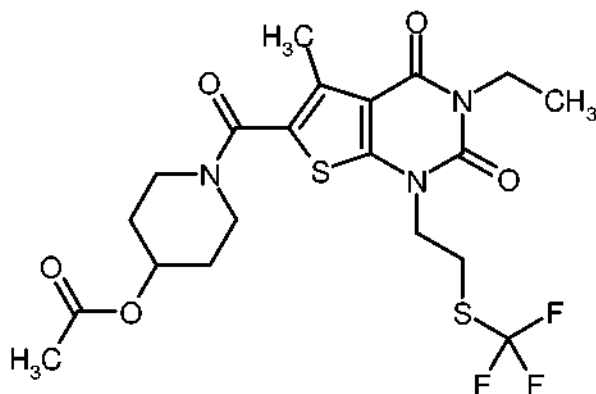
5 Una solución de 75 mg (0,198 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A en 2 ml de DMF se mezcló con 97 mg (0,296 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 57 mg (0,296 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible en el mercado; Bib.: P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, J. Org. Chem. 1964, 29 (1), 11-15]. La mezcla de reacción se calentó durante 15 min en un horno de microondas (Biotage Initiator Sixty) a 100 °C. Después del enfriamiento a TA se separó la mezcla directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 13). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 66 mg (68 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,91 (m, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 84A

15 Acetato de 1-[(3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-[(trifluorometil)sulfanil]etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)carbonil]piperidin-4-ilo



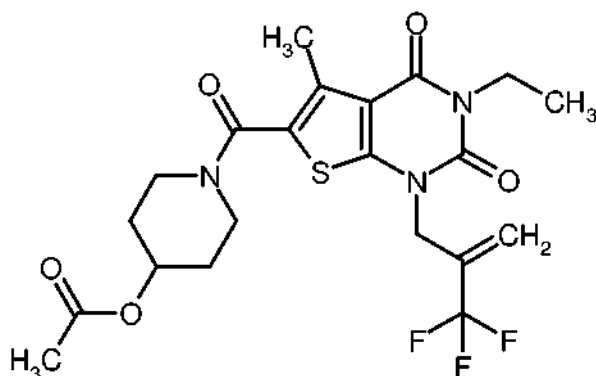
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 83A se obtuvieron a partir de 75 mg (0,198 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A y 62 mg (0,296 mmol) de 2-bromoetil-trifluorometilsulfuro 74 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,91 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85A

25 Acetato de 1-([3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometil)prop-2-en-1-il]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il)carbonil]piperidin-4-ilo



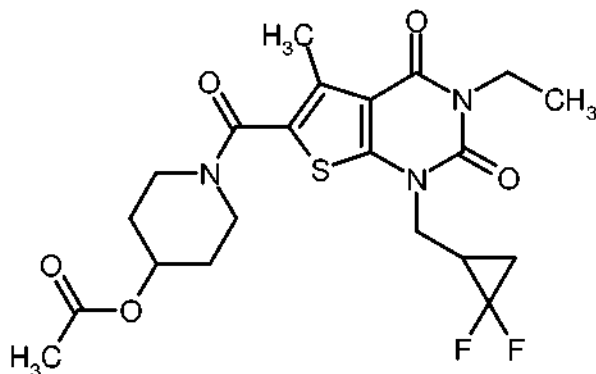
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 83A se obtuvieron 75 mg (0,198 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A y 56 mg (0,296 mmol) de 2-(bromometil)-3,3,3-trifluoropropeno 77 mg (73 % del valor teórico, pureza del 91 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,02 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,40 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,03 min, m/z = 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86A

- 10 Acetato de 1-({1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il}carbonil)piperidin-4-ilo (*Racemato*)



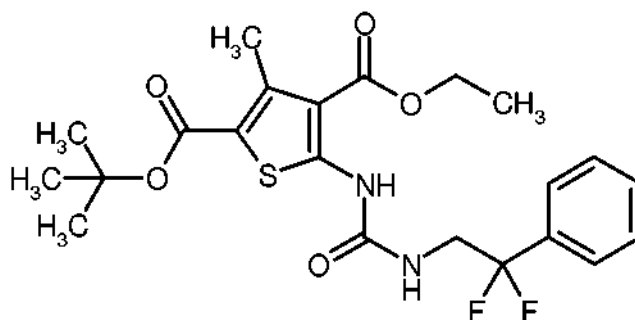
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 83A se obtuvieron a partir de 75 mg (0,198 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A y 51 mg (0,296 mmol) de 2-(bromometil)-1,1-difluorociclo-propano racémico 68 mg (72 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,91 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,91 (cuart, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,40 (s, 3H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,08 min, m/z = 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 87A**

4-etil-5-[[[(2,2-difluoro-2-feniletil)carbamoil]amino]-3-metiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo



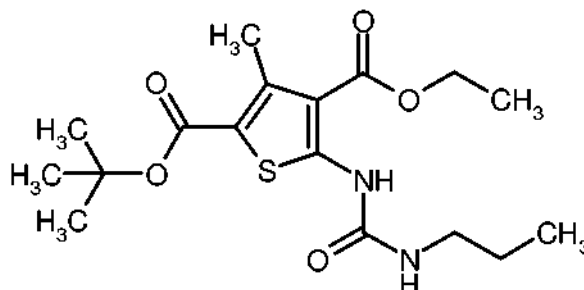
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A se obtuvieron a partir de 1,63 g (5,69 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metil-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A), 1,85 g (11,4 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol, 3,2 ml (22,8 mmol) de trietilamina y 1,79 g (11,4 mmol) de 2,2-difluoro-2-feniletanamina [Bib.: K. D. Kreuter, M. R. Player y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18 (9), 2865-2870] 2,0 g (71 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título. De forma diferente se produjo la purificación mediante MPLC en este caso con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 como eluyente.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,64 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,58-7,49 (m, 5H), 4,32 (cuart, 2H), 3,92 (dt, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,33 (t, 3H).

10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,37$ min, $m/z = 469$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 88A

4-etil-3-metil-5-[(propilcarbamoyl)amino]tiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo



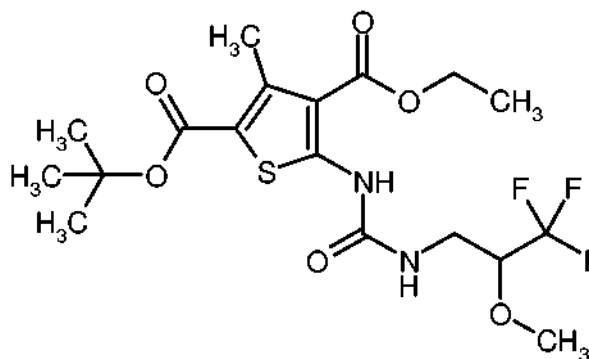
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A se obtuvieron a partir de 15,0 g (52,6 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metil-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A), 17,0 g (105 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol, 29 ml (210 mmol) de trietilamina y 17,3 ml (210 mmol) de propilamina 12,4 g (63 % del valor teórico) del compuesto del título. De forma diferente se produjo la purificación mediante MPLC en este caso con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 como eluyente.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,54 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 4,31 (cuart, 2H), 3,07 (cuart, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,30$ min, $m/z = 371$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 89A

4-etil-3-metil-5-[(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoyl]amino]tiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (*Racemato*)



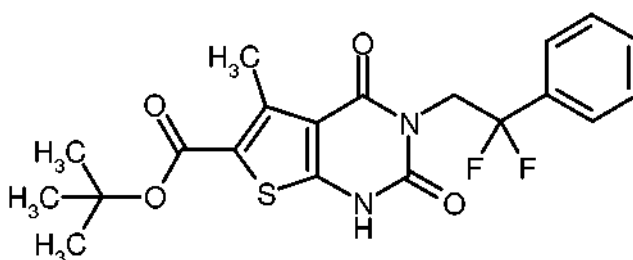
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A se obtuvieron a partir de 0,99 g (3,48 mmol) de 4-etil-5-amino-3-metil-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo (Ejemplo 1A), 1,13 g (6,96 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol, 1,9 ml (13,9 mmol) de trietilamina y 1,25 g (6,96 mmol) de clorhidrato de 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropan-1-amina racémico 1,39 g (87 % del valor teórico) del compuesto del título. De forma diferente se produjo la purificación mediante MPLC en este caso con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1 como eluyente.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,64 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 4,32 (cuart, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,63 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,33 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,35$ min, $m/z = 455$ [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 90A

3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



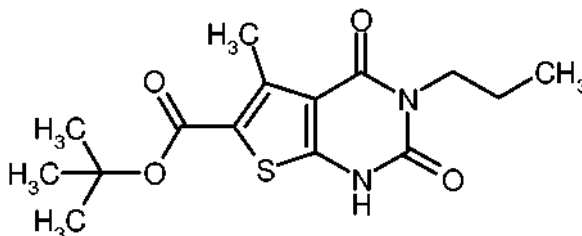
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A se obtuvieron a partir de 1,96 g (4,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 87A 1,64 g (92 % de valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,57 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 5H), 4,56 (t, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENneg): $R_t = 1,20$ min, $m/z = 421$ [M-H] $^-$.

Ejemplo 91A

5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



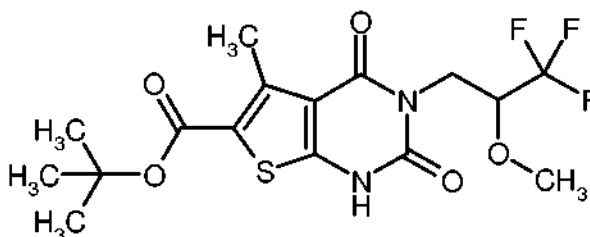
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A se obtuvieron a partir de 17,5 g (47,1 mmol) del compuesto del Ejemplo 88A 13,9 g (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,38 (s, 1H), 3,77 (dd, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,11$ min, $m/z = 325$ [M+H] $^+$.

25 Ejemplo 92A

5-metil-2,4-dioxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo (*Racemato*)



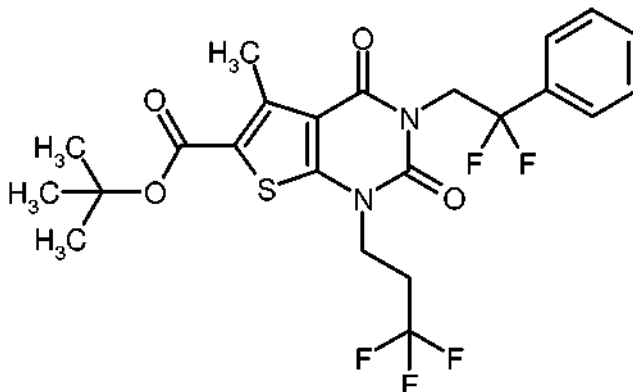
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A se obtuvieron a partir de 1,38 g (3,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 89A 1,19 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,56 (s, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 4,00 (cuart, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

5 EM/CL (Procedimiento 9, IENpos): R_t = 1,43 min, m/z = 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 93A

3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



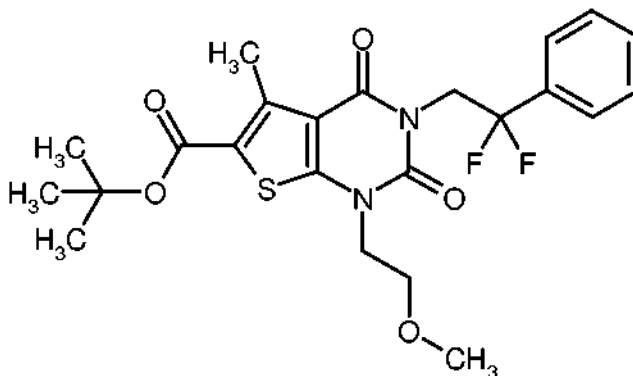
10 Una solución de 800 mg (1,89 mmol) del compuesto del Ejemplo 90A en 20 ml de DMF se mezcló con 926 mg (2,84 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 636 mg (2,84 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se agitó durante 5 h a 60 °C. Después del enfriamiento a TA se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage con 50 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Después del secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 625 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,56-7,49 (m, 5H), 4,62 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,39 min, m/z = 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 94A

3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



25 Una solución de 800 mg (1,89 mmol) del compuesto del Ejemplo 90A en 20 ml de DMF se mezcló con 926 mg (2,84 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 10 min a TA. Después se añadieron 395 mg (2,84 mmol) de metiléter de 2-bromoetilo y la mezcla se agitó durante 4 h a 65 °C. Después del enfriamiento a TA se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Puriflash con 50 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se

30

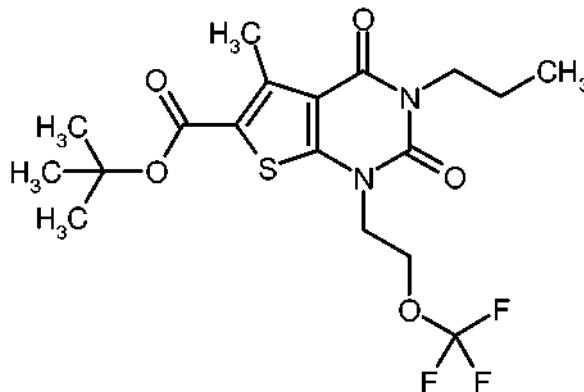
combinaron y se concentraron. El residuo se agitó para la purificación adicional con 20 ml de una mezcla de pentano y diclorometano (20:1) a TA. Después de una nueva filtración y secado con alto vacío se obtuvieron 685 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,55-7,49 (m, 5H), 4,62 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,37$ min, $m/z = 481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 95A

5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



10 Una solución de 1,12 g (3,46 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A en 30 ml de DMF se mezcló con 1,67 g (5,18 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 1,0 g (5,18 mmol) de 1-bromo-2-trifluorometoxietano y la mezcla se agitó durante 5 h a 80 °C. A continuación se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió con acetato de etilo. Se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico.

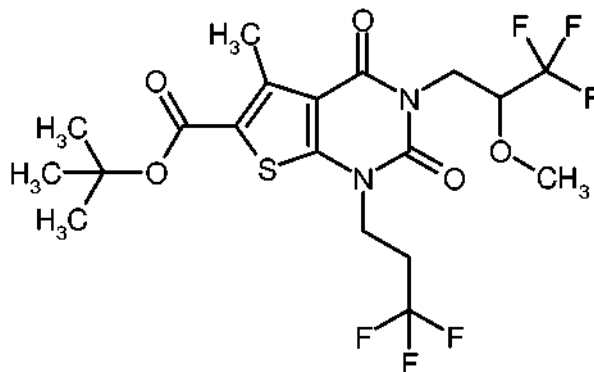
15 Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage con 100 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 \rightarrow 5:1). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron. Después del secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 1,28 g (82 % del valor teórico, pureza del 97 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,42 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,86 (t, 3H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,37$ min; ninguna ionización.

Ejemplo 96A

5-metil-2,4-dioxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo (*Racemato*)



25 Una solución de 500 mg (1,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 92A en 5 ml de DMF se mezcló con 598 mg (1,84 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 411 mg (1,84 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano. La mezcla se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de reacción) durante 2 h a 100 °C. Después del enfriamiento a TA se mezcló con aproximadamente 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico.

30 Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Después de las combinaciones de las fracciones de

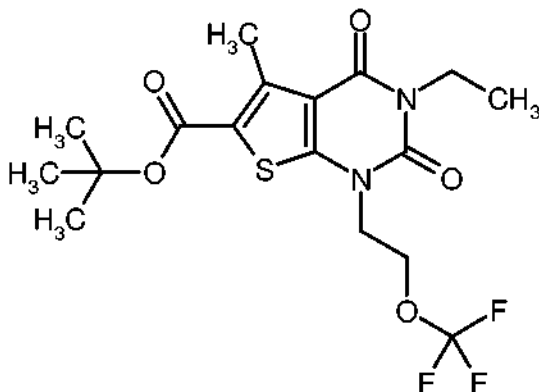
producto, la concentración y el secado con alto vacío se obtuvieron 495 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,29-4,17 (m, 4H), 4,05 (dd, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

5 EM/CL (Procedimiento 9, IENpos): $R_t = 1,38$ min, $m/z = 505$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 97A

3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



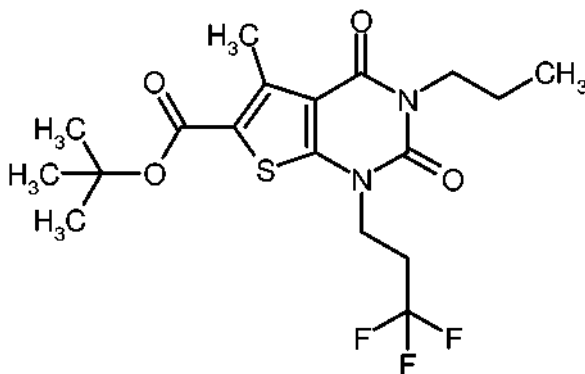
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26A se obtuvieron a partir de 2,50 g (8,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 12A y 2,33 g (12,1 mmol) de 1-bromo-2-trifluorometoxietano 1,93 g (56 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción a 100 °C ascendió aquí a 5 h. La purificación por MPLC se realizó a través de un cartucho Biotage que contenía 100 g de gel de sílice con un gradiente de eluyente de ciclohexano/acetato de etilo 50:1 \rightarrow 10:1. La agitación final del producto obtenido de este modo se llevó a cabo con una mezcla de 30 ml de pentano y 0,5 ml de diclorometano.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,42 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,30$ min; mala ionización.

Ejemplo 98A

5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



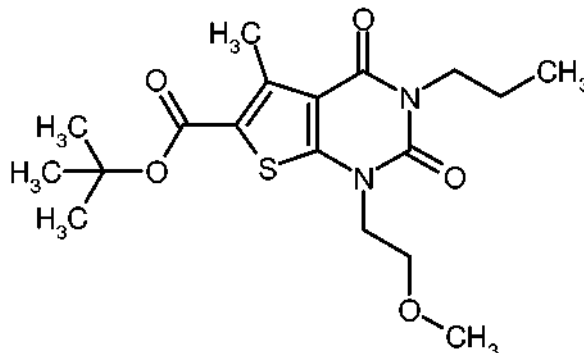
20 Una solución de 4,0 g (12,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A en 120 ml de DMF se mezcló con 6,03 g (18,5 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 4,14 g (18,5 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se agitó durante 5 h a 70 °C. Después de este tiempo se añadieron otros 4,02 g (12,3 mmol) de carbonato de cesio y 2,76 g (12,3 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se agitó de nuevo durante 4 h a 70 °C. Después del enfriamiento a TA se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage con 100 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Ya que el producto obtenido de este modo aún estaba impurificado se produjo una purificación adicional mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Después de una nueva concentración por evaporación y secado con alto vacío se obtuvieron 4,23 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,15 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,37$ min, $m/z = 421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99A

- 5 1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



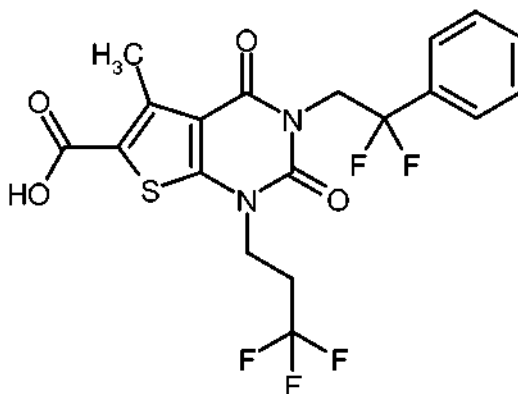
- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26A se obtuvieron a partir de 4,0 g (12,3 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A y 2,57 g (18,5 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano 3,59 g (76 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción a 100 °C ascendió aquí a 5 h. La purificación por MPLC se realizó a través de un cartucho Biotage que contenía 100 g de gel de sílice con un gradiente de eluyente de ciclohexano/acetato de etilo 10:1 \rightarrow 5:1. La agitación final del producto obtenido de este modo se llevó a cabo con una mezcla de 60 ml de pentano y 1,5 ml de diclorometano.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,07 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,87 (t, 3H).

- 15 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 383$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 100A

Ácido 3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



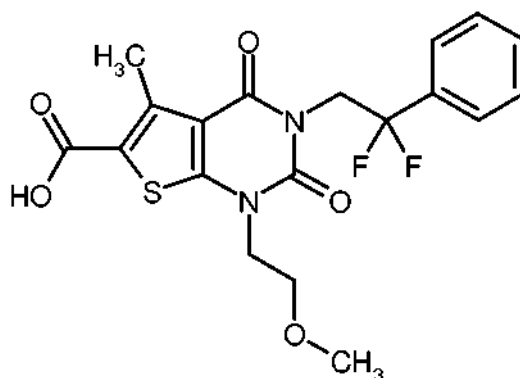
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron a partir de 614 mg (1,18 mmol) del compuesto del Ejemplo 93A y 10 ml de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,52 (s, ancho, 1H), 7,56-7,49 (m, 5H), 4,63 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,74 (s, 3H).

- 25 EM/CL (Procedimiento 1, IENneg): $R_t = 1,09$ min, $m/z = 461$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 101A

Ácido 3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



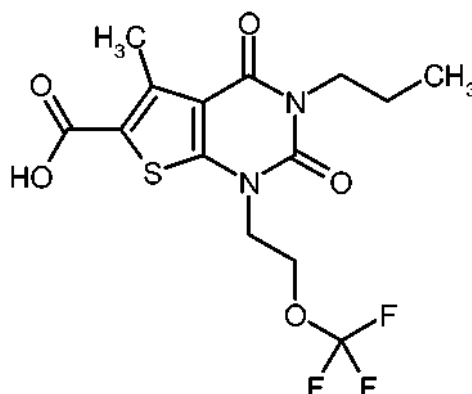
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron a partir de 673 mg (1,40 mmol) del compuesto del Ejemplo 94A y 10 ml de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano 419 mg (67 % del valor teórico, pureza del 96 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,41 (s, ancho, 1H), 7,56-7,49 (m, 5H), 4,62 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 425$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 102A

Ácido 5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



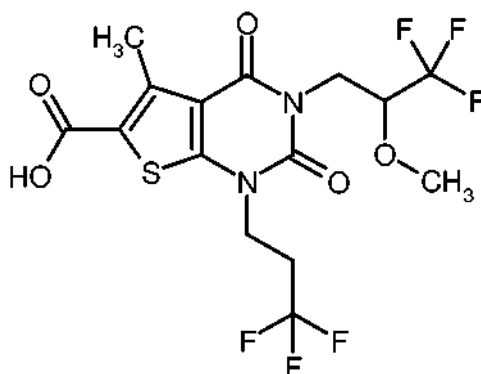
- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron a partir de 1,25 g (2,86 mmol) del compuesto del Ejemplo 95A y 15 ml de ácido trifluoroacético en 30 ml de diclorometano 1,06 g (95 % del valor teórico, pureza del 97 %) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,40 (s, ancho, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 9, IENpos): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 381$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 103A

Ácido 5-metil-2,4-dioxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (*Racemato*)



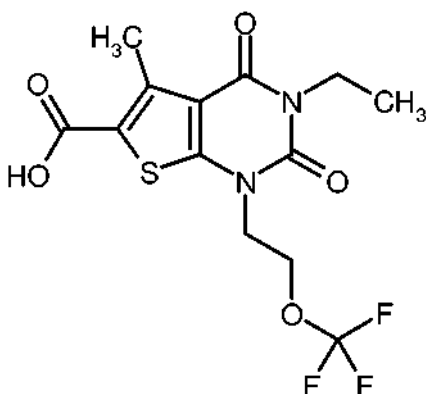
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron de 488 mg (0,967 mmol) del compuesto del Ejemplo 96A y 8 ml de ácido trifluoroacético en 16 ml de diclorometano 432 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,50 (s, ancho, 1H), 4,29-4,16 (m, 4H), 4,05 (dd, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,76 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 449$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 104A

Ácido 3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



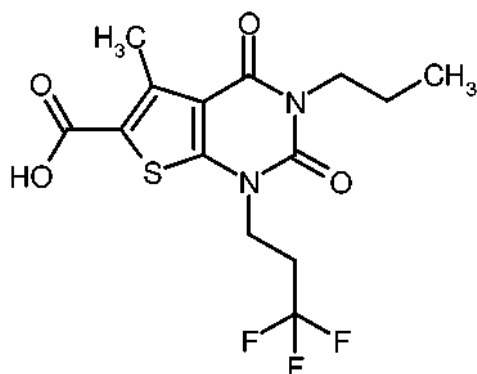
- 10 Una solución de 2,31 g (5,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 97A en 60 ml de diclorometano se mezcló con 30 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 h a TA. Después se concentró la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se disolvió en aproximadamente 400 ml de acetato de etilo y se lavó dos veces
- 15 con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró y se secó el residuo con alto vacío. Se obtuvieron 2,04 g (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,40 (s, ancho, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,91$ min, $m/z = 367$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 105A

Ácido 5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



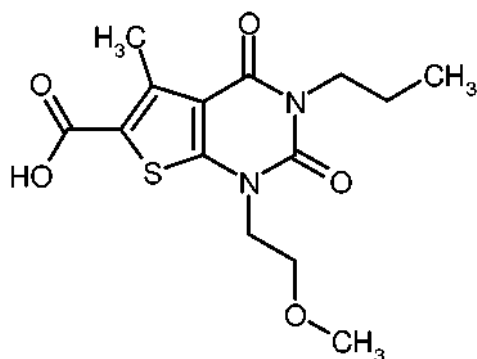
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron a partir de 4,20 g (9,99 mmol) del compuesto del Ejemplo 98A y 60 ml de ácido trifluoroacético en 120 ml de diclorometano 2,61 g (71 % de valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,35 (s, ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 106A

Ácido 1-(2-metoxietil)-5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



10

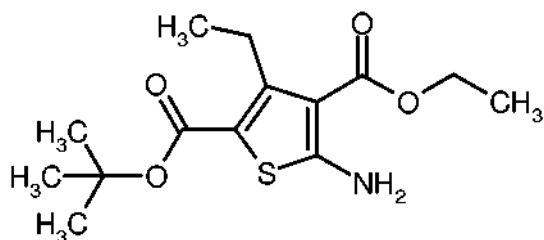
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron a partir de 4,15 g (10,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 99A y 60 ml de ácido trifluoroacético en 120 ml de diclorometano 3,44 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,32 (s, ancho, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 327$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107A

4-etil-5-amino-3-etiltiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo



- 20 6,5 g (37,7 mmol) de 3-oxopentanoato de *tert*-butilo [Bib.: S. Luedeke, M. Mueller, M. Richter, Adv. Synth. Catal. 2009, 351 (1-2), 253-259], 4,27 g (37,7 mmol) de éster de etilo de ácido cianoacético y 1,33 g (41,5 mmol) de azufre se dispusieron en 10 ml de etanol y se calentaron a 45 °C. A esta mezcla se añadieron gota a gota 3,8 ml (43,3 mmol) de morfolina. Después se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a 60 °C. A continuación se retiraron

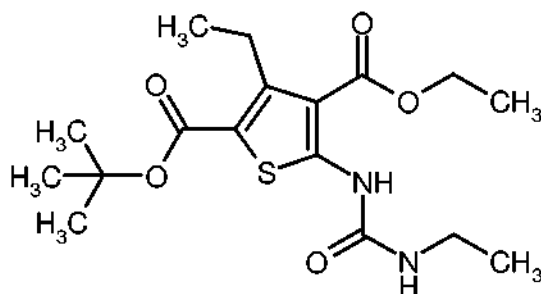
todos los constituyentes volátiles en el rotavapor. El residuo restante se mezcló con aproximadamente 250 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 200 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con aproximadamente 200 ml de solución saturada de cloruro sódico y se secaron después sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración se concentró hasta sequedad. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage, 340 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración y el secado con alto vacío se obtuvieron 4,06 g (35 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 6,45 (s, ancho, 2H), 4,32 (cuart, 2H), 3,22 (cuart, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,37 (t, 3H), 1,16 (t, 3H).

10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 300$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 108A

4-etil-3-etil-5-[(etilcarbamoil)amino]tiofen-2,4-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo



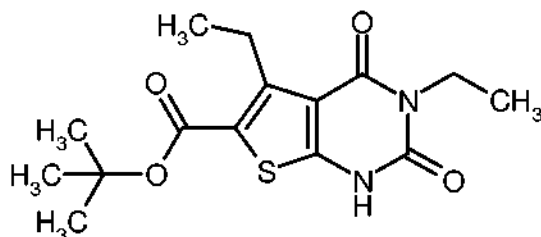
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 2A se obtuvieron a partir de 1,44 g (4,81 mmol) del compuesto del Ejemplo 107A, 1,56 g (9,62 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), 2,7 ml (19,2 mmol) de trietilamina y 9,6 ml (19,2 mmol) de una solución 2 M de etilamina en THF 1,68 g (89 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título. El tiempo de reacción para la conversión con CDI ascendió en este caso a 4 días y la purificación por MPLC se realizó con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 5:1 como eluyente.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 10,98 (s, ancho, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,35 (cuart, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (cuart, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,40 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,17 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,24$ min, $m/z = 371$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 109A

3,5-dietil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



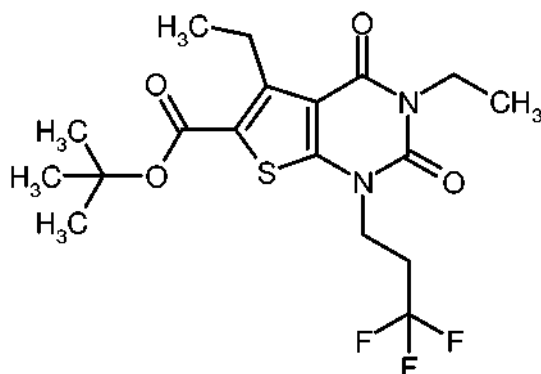
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8A se obtuvieron a partir de 1,60 g (4,32 mmol) del compuesto del Ejemplo 108A 1,34 g (88 % del valor teórico, pureza del 92 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 10,49 (s, ancho, 1H), 4,08 (cuart, 2H), 3,37 (cuart, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,29 (t, 3H), 1,23 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 325$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 110A

3,5-dietil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



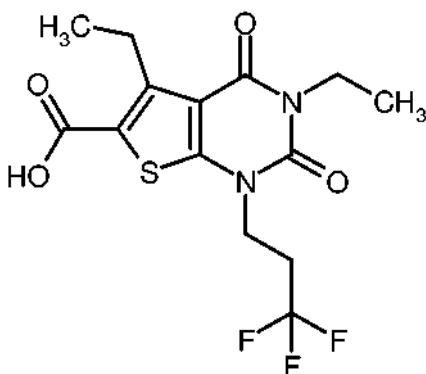
Una solución de 980 mg (3,02 mmol) del compuesto del Ejemplo 109A en 15 ml de DMF se mezcló con 1,48 g (4,53 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 1,02 g (4,53 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se agitó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) durante 2 h a 100 °C. Después del enfriamiento a TA se mezcló con aproximadamente 75 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó previamente de forma general en primer lugar mediante MPLC (cartucho Biotage, 50 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se agitó con una mezcla de 20 ml de pentano y aproximadamente 0,5 ml de diclorometano durante 16 h a TA. Después de la aspiración y el secado con alto vacío se obtuvo así una primera fracción de 326 mg del compuesto del título. El filtrado de la agitación se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Después de la concentración de las fracciones del producto y el secado con alto vacío se obtuvo de este modo una segunda fracción de 565 mg del compuesto del título. En total se obtuvieron de este modo 891 mg (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 4,19 (m, 2H), 4,07 (cuart, 2H), 3,38 (cuart, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 1,59 (s, 9H), 1,26 (t, 3H), 1,23 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,39$ min, $m/z = 421$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111A

20 Ácido 3,5-dietil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



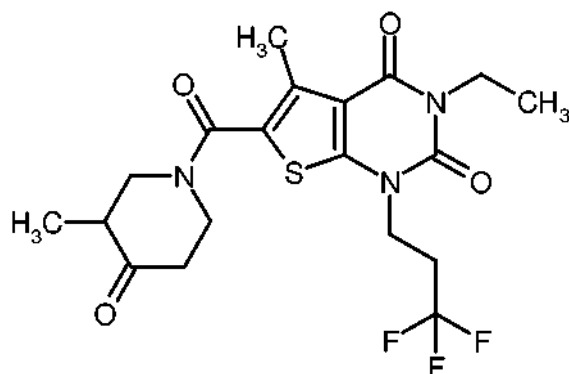
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43A se obtuvieron a partir de 1,15 g (2,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 110A y 20 ml de ácido trifluoroacético en 60 ml de diclorometano 851 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 13,43 (s, ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,86-2,74 (m, 2H), 1,135 (t, 3H), 1,130 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 10, IENpos): $R_t = 1,26$ min, $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 112A

30 3-etil-5-metil-6-[(3-metil-4-oxopiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)



5 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 200 mg (0,571 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A en 4 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 249 μ l (2,86 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante 2,5 h a TA, se concentró en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se continuó haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

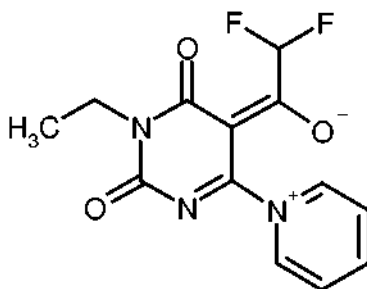
10 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido que se ha obtenido anteriormente se disolvió en 1 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a una solución de 171 mg (1,14 mmol) de clorhidrato de 3-metilpiperidin-4-eno y 398 μ l (2,28 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. Después de que se hubiese concentrado la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Después de la combinación de las fracciones del producto, la concentración y el secado con alto vacío se obtuvieron 236 mg (88 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,18-4,09 (m, 4H), 3,92 (cuart, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,44 (s, 3H), 2,35 (dt, 1H), 1,13 (t, 3H), 0,92 (d, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 446$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 113A

2,2-difluoroetanolato de 1-[1-etil-2,6-dioxo-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2H)-ilideno]



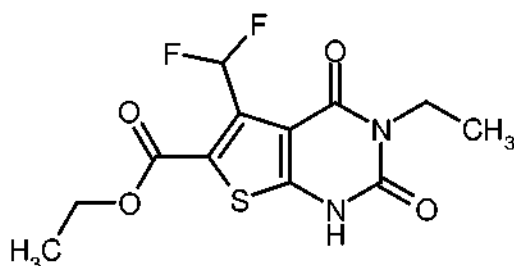
20 Una suspensión de 7,5 g (43,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 17A en 110 ml de acetonitrilo se mezcló a TA con 35 ml (430 mmol) de piridina. Después se añadieron gota a gota lentamente 21,4 ml (172 mmol) de anhídrido de ácido difluoroacético. Después de finalizar la adición se siguió agitando todavía durante 1 h a TA. A continuación se mezcló con aproximadamente 300 ml de agua y se extrajo cuatro veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró hasta sequedad. El sólido restante se agitó a TA en una mezcla de 50 ml de éter de diisopropilo y 50 ml de éter de dietilo. Después de la aspiración y el secado con alto vacío se obtuvieron 6,38 g (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,20 (d, 2H), 8,80 (t, 1H), 8,25 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 3,89 (cuart, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,46$ min, $m/z = 296$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 114A

5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



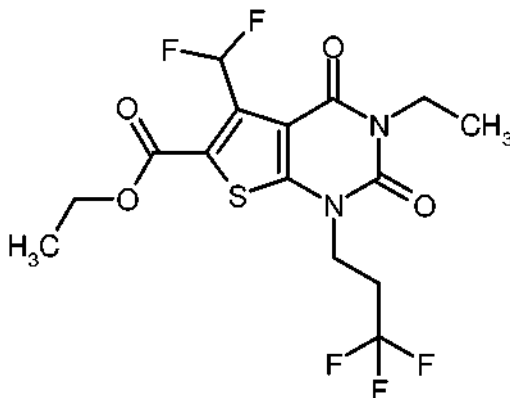
Una suspensión de 2,04 g (6,92 mmol) del compuesto del Ejemplo 113A en 15 ml de etanol se mezcló con 1,5 ml (13,8 mmol) de éster de etilo de ácido mercaptoacético y se agitó durante 5 min a TA. Después se añadieron 1,61 g (15,2 mmol) de carbonato sódico y la mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) durante 1 h a 120 °C. Tres de tales preparaciones se combinaron y se concentraron en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en aproximadamente 300 ml de agua, se acidificó débilmente mediante adición de ácido acético y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de diclorometano. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido restante en este caso se cromatografió a través de un cartucho de gel de sílice (Puriflash, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 3:1 → 1:1). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 890 mg (12 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,59 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 4,32 (cuart, 2H), 3,87 (cuart, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,87$ min, $m/z = 319$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 115A

5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



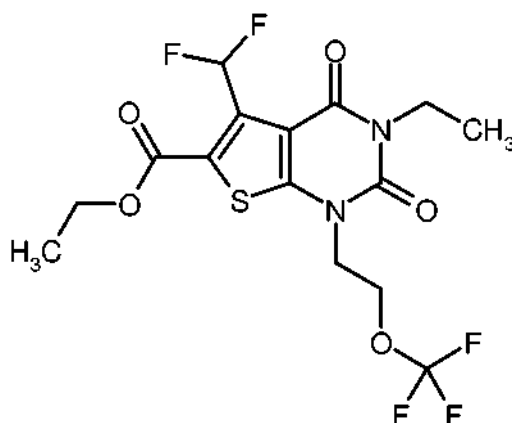
Una solución de 880 mg (2,76 mmol) del compuesto del Ejemplo 114A en 12 ml de DMF se mezcló con 1,35 g (4,15 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 929 mg (4,15 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano y la mezcla se calentó durante 2 h a 80 °C. Después del enfriamiento a TA se diluyó con aproximadamente 100 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente dos veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de agua y una vez con aproximadamente 100 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 750 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,74 (t, 1H), 4,36 (cuart, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,13$ min, $m/z = 415$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 116A

5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



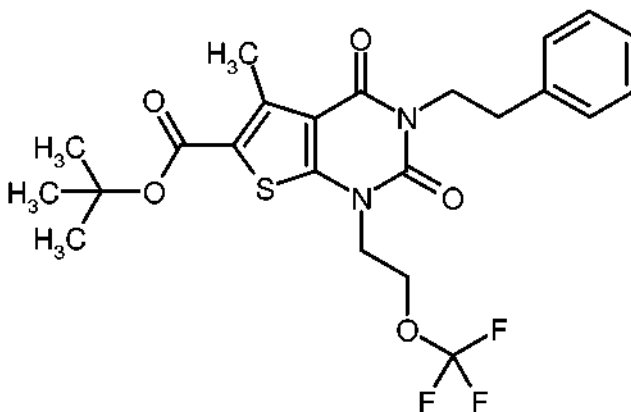
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 115A se obtuvieron a partir de 500 mg (1,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 114A y 455 mg (2,36 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible en el mercado; Bib.: P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, J. Org. Chem. 1964, 29 (1), 11-15] 385 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título. La purificación del producto en bruto a través de HPLC preparativa se produjo en este caso según el Procedimiento 5.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7.73 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 4.35 (cuart, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.93 (cuart, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1.12$ min, $m/z = 431$ [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 117A

5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidro-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



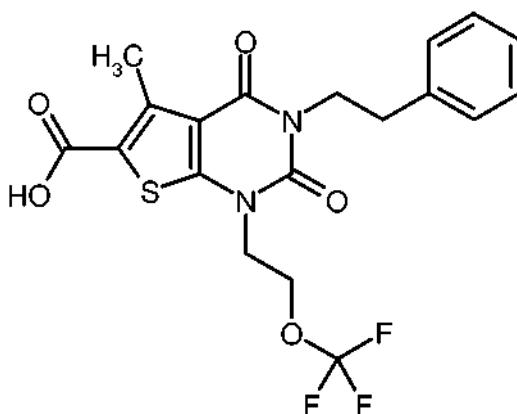
15 Una solución de 1,0 g (2,59 mmol) del compuesto del Ejemplo 8A en 15 ml de DMF se mezcló con 1,26 g (3,88 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. Después se añadieron 749 mg (3,88 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible en el mercado; Bib.: P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, J. Org. Chem. 1964, 29 (1), 11-15] y la mezcla se calentó durante 2 h a 80 °C. Después de enfriamiento a TA se mezcló con aproximadamente 300 ml de agua y se extrajo sucesivamente tres veces con en cada caso aproximadamente 75 ml de éter de dietilo. El extracto orgánico combinado se lavó en cada caso una vez con aproximadamente 100 ml de agua y aproximadamente 100 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El producto en bruto se aspiró y dio después del secado con alto vacío una primera fracción de 665 mg del compuesto del título. A partir de la lejía madre concentrada se obtuvo después de la purificación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 15) una segunda fracción de 402 mg del compuesto del título. En total se obtuvieron así 1,07 g (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,30-7,20 (m, 5H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 4,28 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,43$ min, $m/z = 499$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 118A

Ácido 5-metil-2,4-dioxo-3-(2-feniletíl)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



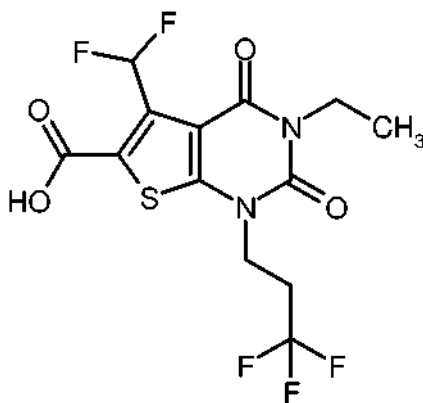
5 Una solución de 1,0 g (2,01 mmol) del compuesto del Ejemplo 117A en 25 ml de diclorometano se mezcló con 12,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 h a TA. Después se concentró la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se agitó durante una noche a TA en una mezcla de 40 ml de éter de dietilo y 20 ml de pentano. Después de la aspiración y el secado con alto vacío se obtuvo así una primera fracción de 559 mg del compuesto del título. A partir de la lejía madre concentrada se obtuvo después de la purificación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5) una segunda fracción de 266 mg del compuesto del título. En total se obtuvieron así 825 mg (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,42 (ancho, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 3H), 4,39 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,11$ min, $m/z = 443$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 119A

Ácido 5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



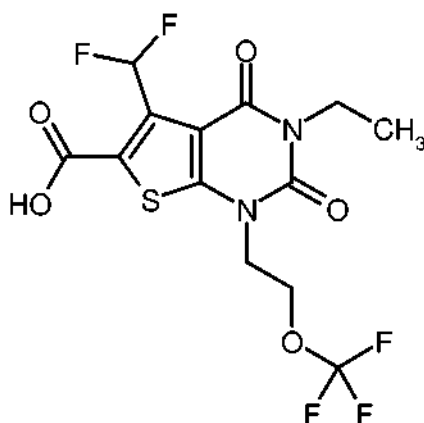
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 55A se obtuvieron a partir de 733 mg (1,77 mmol) del compuesto del Ejemplo 115A 668 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,77 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 387$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 120A

20 Ácido 5-(difluorometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



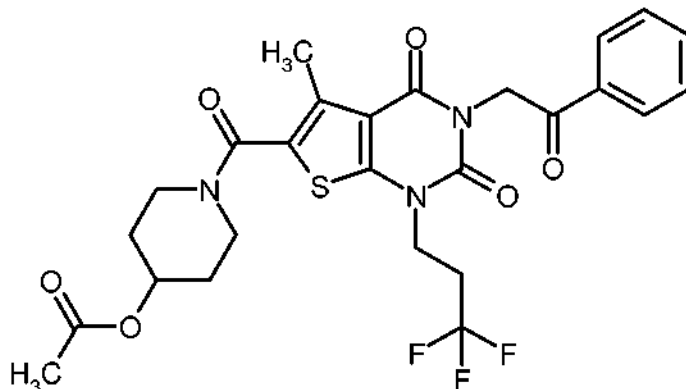
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 55A se obtuvieron a partir de 365 mg (0,848 mmol) del compuesto del Ejemplo 116A 320 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 3 h.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,38 (muy ancho, 1H), 7,77 (t, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,85$ min, $m/z = 403$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 121A

- 10 Acetato de 1-[[5-metil-2,4-dioxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



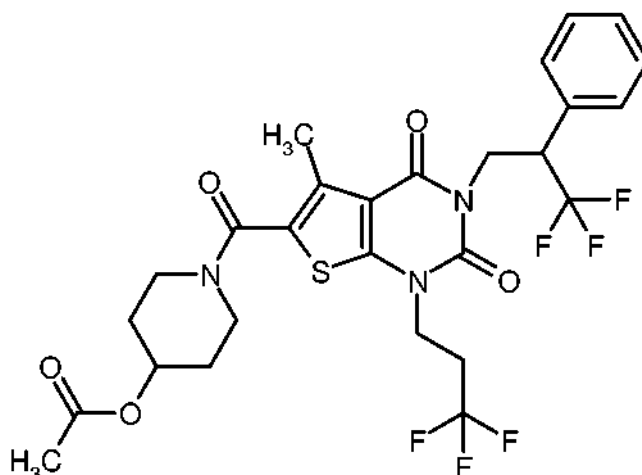
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 78A se obtuvieron a partir de 500 mg (1,12 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 190 mg (1,23 mmol) de 2-cloroacetofenona 573 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título. La purificación del producto se realizó en este caso mediante MPLC (cartucho Biotage, 50 g de gel de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 2:1 \rightarrow 1:1).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,10 (d, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,60 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 122A**

Acetato de 1-[[5-metil-2,4-dioxo-3-(3,3,3-trifluoro-2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo (*Racemato*)



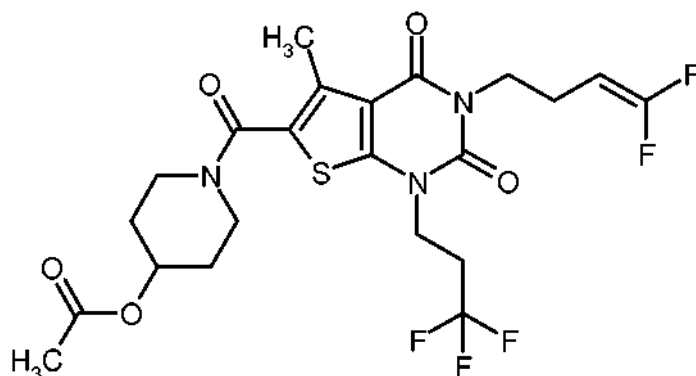
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 63A se obtuvieron a partir de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A y 64 mg (0,335 mmol) de 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropanol racémico [preparado de forma análoga a J. Y. Hamilton *et al.*, *Synthesis* 2013, 45 (13), 1857-1862] 11 mg (7 % del valor teórico) del compuesto del título. A partir de una segunda preparación con 200 mg (0,447 mmol) del compuesto del Ejemplo 60A se obtuvieron 17 mg (6 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,37-7,30 (m, 5H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,16-3,98 (m, 3H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H).

10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 620$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123A

Acetato de 1-[[3-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



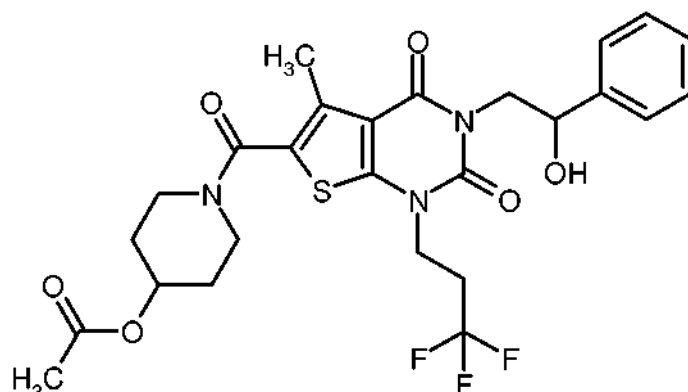
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 78A se obtuvieron a partir de 100 mg (0,223 mmol) del compuesto de Ejemplo 60A y 46 mg (0,268 mmol) de 4-bromo-1,1-difluorobuteno 97 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 4,95-4,89 (m, 1H), 4,53 (dtd, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 (cuart, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,10$ min, $m/z = 538$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 124A

Acetato de 1-[[3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo (*Racemato*)



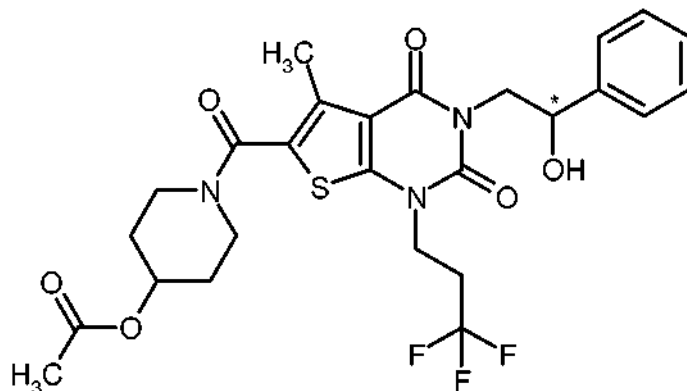
Se añadió una solución de 538 mg (0,951 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A en 40 ml de metanol y 1 ml de diclorometano se mezcló a TA por porciones a lo largo de un período de tiempo de aproximadamente 2 h con en total 18 mg (0,476 mmol) de borohidruro sódico sólido. Después de otros 30 min a TA se mezcló con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 16). Después de la concentración por evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 435 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,38-7,31 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,96-4,89 (m, 2H), 4,23 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,98 min, m/z = 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125A

Acetato de 1-[[3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo (*Enantiómero 1*)



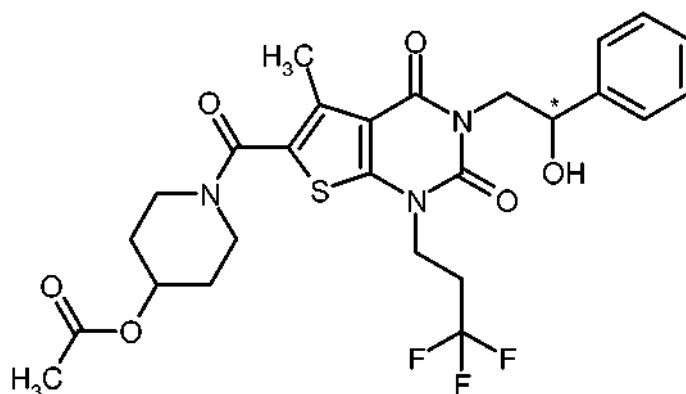
452 mg (0,796 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 124A se disolvieron en 20 ml de etanol/acetonitrilo (1:1) y se separaron en 40 porciones mediante SFC-HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 60:40; caudal: 80 ml/min; temperatura: 40 $^\circ\text{C}$; detección: 210 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 210 mg (92 % del valor teórico) del enantiómero 1.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,38-7,31 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,96-4,89 (m, 2H), 4,23 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).

SFC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 60:40; caudal: 3 ml/min; temperatura: 40 $^\circ\text{C}$; detección: 210 nm]: R_t = 6,53 min; 99,9 % ee.

Ejemplo 126A

Acetato de 1-[[3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo (*Enantiómero 2*)



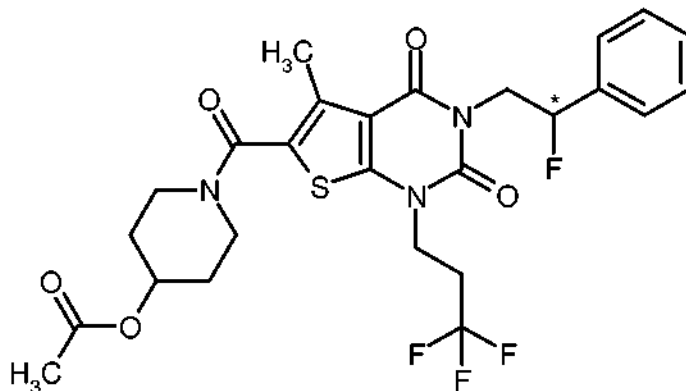
5 452 mg (0,796 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 124A se disolvieron en 20 ml de etanol/acetonitrilo (1:1) y se separaron en 40 porciones mediante SFC-HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 60:40; caudal: 80 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 210 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 206 mg (91 % del valor teórico) del enantiómero 2.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,38-7,31 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,96-4,89 (m, 2H), 4,23 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).

10 SFC analítica quiral [5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 60:40; caudal: 2,3 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 210 nm].: R_t = 5,04 min; 99,9 % de ee.

Ejemplo 127A

Acetato de 1-[[3-(2-fluoro-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-il (*Enantiómero 1*)



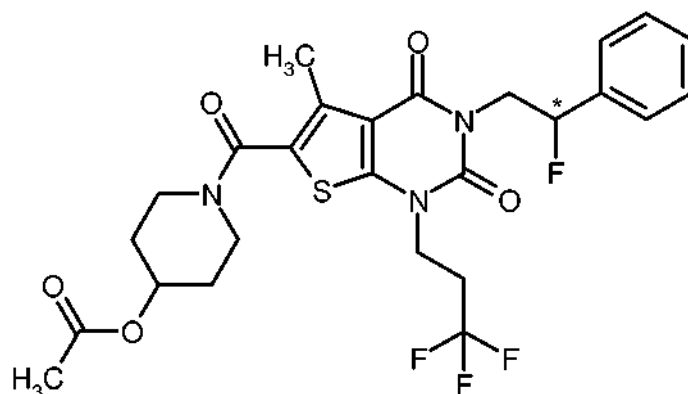
15 100 mg (0,176 mmol) del compuesto del Ejemplo 125A se disolvieron en 5 ml de diclorometano y se mezclaron a -20°C gota a gota con una solución de 28 μ l (0,211 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 0,5 ml de diclorometano. A continuación la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. Después se añadió de nuevo la misma cantidad de DAST en diclorometano. Después de otras 4 h de agitación se mezcló con solución acuosa semisaturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la concentración de las fracciones del producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 84 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,49-7,40 (m, 5H), 5,77 (ddd, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,00 (ddd, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,11 min, m/z = 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 128A

30 Acetato de 1-[[3-(2-fluoro-2-feniletíl)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo (*Enantiómero 2*)



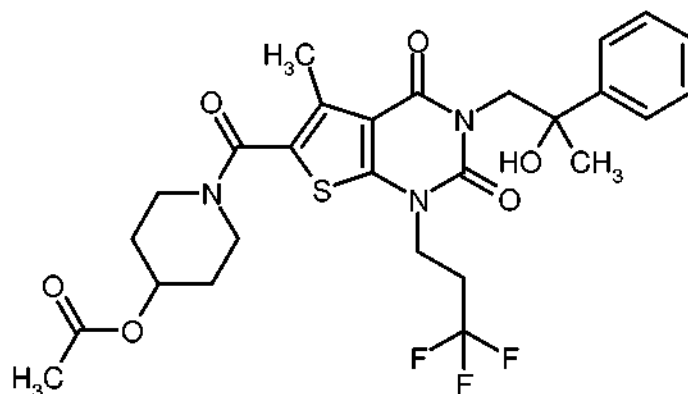
70 mg (0,123 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A se disolvieron en 4 ml de diclorometano y se mezclaron a -20 °C gota a gota con una solución de 20 µl (0,148 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 0,5 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 h a -20°C. Después se añadió de nuevo la misma cantidad de DAST en diclorometano. Después de otra hora a -20 °C se retiró el baño de frío y se continuó la agitación a TA. Después de 6 h a TA se mezcló con solución acuosa semisaturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 62 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,49-7,41 (m, 5H), 5,77 (ddd, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,99 (ddd, 1H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,11 min, m/z = 570 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 129A

Acetato de 1-[[3-(2-hidroxi-2-fenilpropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo (*Racemato*)



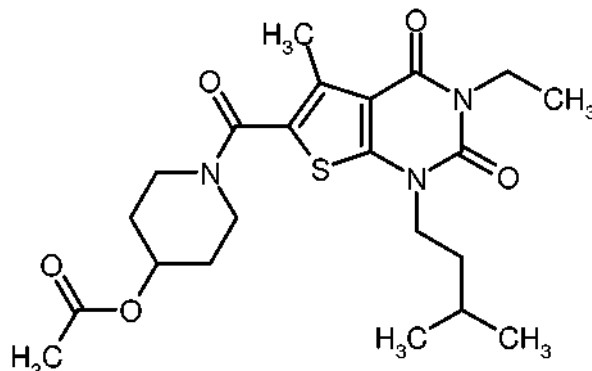
105 mg (0,186 mmol) del compuesto del Ejemplo 121A se disolvieron en 3 ml de THF anhidro y se mezclaron a 0 °C con 186 µl (0,186 mmol) de una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF. Después de 3 h a 0 °C se mezcló de nuevo con la misma cantidad de reactivo de Grignard. Después de otros 30 min, la mezcla de reacción se mezcló con aproximadamente 0,5 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después se diluyó con acetato de etilo y finalmente se mezcló con tanto sulfato de magnesio anhidro hasta que la fase acuosa estaba recogida por completo. Después se aspiró y se concentró por evaporación el filtrado. El residuo del filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración y el secado con alto vacío se obtuvieron 55 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,48 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,18 (cuart, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).

30 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,10 min, m/z = 582 [M+H]⁺.

Ejemplo 130A

Acetato de 1-[[3-etil-5-metil-1-(3-metilbutil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]-carbonil]piperidin-4-ilo



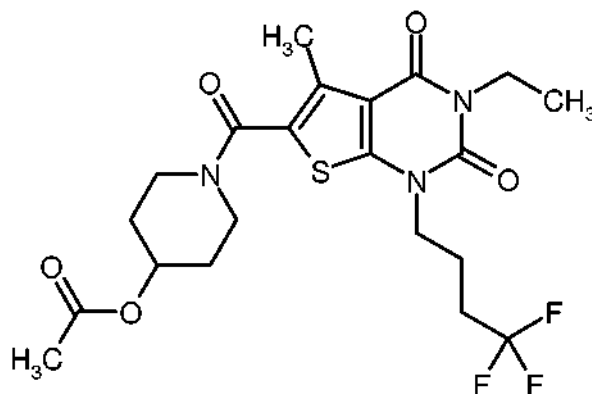
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 83A se obtuvieron a partir de 150 mg (0,395 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A y 117 mg (0,593 mmol) de 1-yodo-3-metilbutano con 150 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título. De forma diferente el tiempo de reacción en el horno de microondas ascendió a 60 min y la purificación a través de HPLC preparativa se realizó según el procedimiento 6.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,91 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,65 (sept, 1H), 1,60-1,54 (m, 4H), 1,12 (t, 3H), 0,95 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,10 min, m/z = 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 131A

Acetato de 1-[[3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



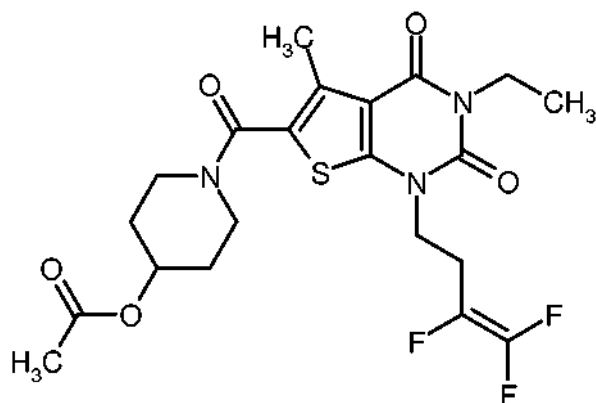
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 83A se obtuvieron a partir de 150 mg (0,395 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A y 141 mg (0,593 mmol) de 4,4,4-trifluoro-1-yodobutano 163 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título. De forma diferente el tiempo de reacción en el horno de microondas ascendió a 60 min y la purificación a través de HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 6.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,92 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,90 (cuart, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 4H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,01 min, m/z = 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 132A

25 Acetato de 1-[[3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-il]carbonil]piperidin-4-ilo



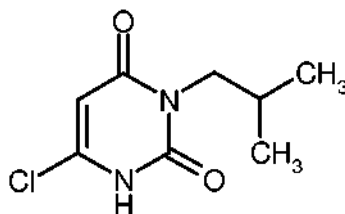
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 83A se obtuvieron a partir de 150 mg (0,395 mmol) del compuesto del Ejemplo 62A y 140 mg (0,593 mmol) de 1,1,2-trifluoro-4-yodobut-1-eno 72 mg (37 % del valor teórico) del compuesto del título. De forma diferente el tiempo de reacción en el horno de microondas ascendió a 90 min y la purificación a través de HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 6.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,91 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 133A

10 6-cloro-3-isobutilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



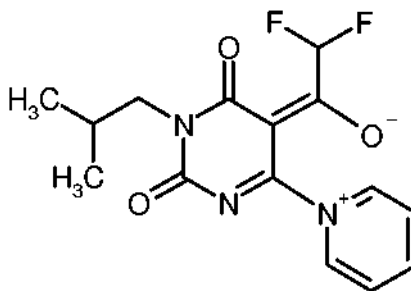
A una temperatura de 0 °C, se añadieron 18,8 ml (201 mmol) de oxocloruro de fósforo cuidadosamente a 4 ml de etanol acuoso al 50 %. A continuación se mezcló, así mismo a 0 °C, por porciones con 4,15 g (22,6 mmol) de 1-isobutilpirimidin-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)-triona [Bib.: G. Brückmann, S. D. Isaacs, J. Am. Chem. Soc. 1949, 71 (2), 390-392]. Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se calentó en primer lugar durante 30 min a 50 °C y después durante 2 h a 100 °C. Después de enfriamiento a TA, la mezcla de reacción se vertió sobre aproximadamente 80 ml de agua helada. El sólido que precipitó a este respecto se aspiró y se lavó con agua. Después del secado con alto vacío se obtuvieron 3,20 g (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,33 (a. s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,56 (d, 2H), 1,99 (m, 1H), 0,83 (d, 6H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,64$ min, $m/z = 203/205$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 134A

Etanolato de 2,2-difluoro-1-[1-isobutil-2,6-dioxo-4-(piridinio-1-il)-1,6-dihidropirimidin-5(2*H*)-ilideno]



25 Una suspensión de 3,2 g (15,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 133A en 35 ml de acetato de etilo se mezcló a TA con 13 ml (158 mmol) de piridina. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 7,9 ml (63,2 mmol) de anhídrido de ácido difluoroacético. Después de finalizar la adición gota a gota se siguió agitando durante 1 h a TA.

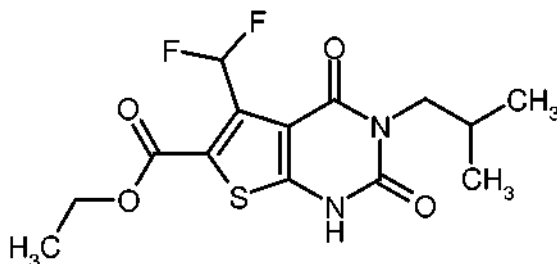
Después se aspiró el sólido precipitado, se lavó con algo de acetato de etilo y pentano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,30 g (45 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,22 (d, 2H), 8,80 (t, 1H), 8,25 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,08 (m, 1H), 0,89 (d, 6H).

5 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,66$ min, $m/z = 324$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 135A

5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



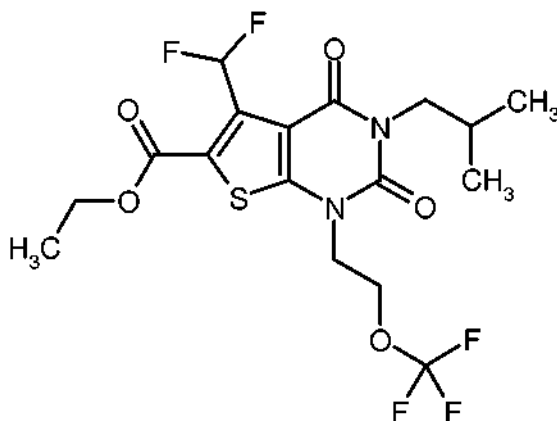
10 Una suspensión de 1,11 g (3,45 mmol) del compuesto del Ejemplo 134A en 14 ml de etanol se mezcló con 757 μl (6,90 mmol) de éster de etilo de ácido mercaptoacético y se agitó durante 5 min a TA. A continuación se añadieron 804 mg (7,59 mmol) de carbonato sódico y la mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) durante 2 h a 125 °C. Dos de tales preparaciones después se combinaron y se concentraron en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se recogió en aproximadamente 300 ml de agua, se acidificó débilmente mediante la adición de ácido acético y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 100 ml de diclorometano. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en algo de diclorometano y se agitó a TA. Después se aspiró el sólido y se secó a alto vacío. De este modo se obtuvo una primera fracción de 1,59 g del compuesto del título. El filtrado se concentró hasta sequedad y se cromatografió a través de un cartucho de gel de sílice (Biotage, 100 g de gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo 3:1 \rightarrow 1:1). Después de la concentración por evaporación de las fracciones del producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 355 mg de una segunda fracción del compuesto del título. En total se obtuvieron así 1,94 g (81 % del valor teórico) del compuesto del título

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,59 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 4,32 (cuart, 2H), 3,68 (d, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 0,86 (d, 6H).

25 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 347$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 136A

5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



30 Una solución de 600 mg (1,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 135A en 9 ml de DMF se mezcló con 847 mg (2,60 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 20 min a TA. A continuación se añadieron 501 mg (2,60 mmol) de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano [disponible en el mercado; Bib.: P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, J. Org. Chem. 1964, 29 (1), 11-15] y la mezcla se calentó en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación) durante 1 h a 100 °C. Después del enfriamiento a TA se diluyó con aproximadamente 80 ml

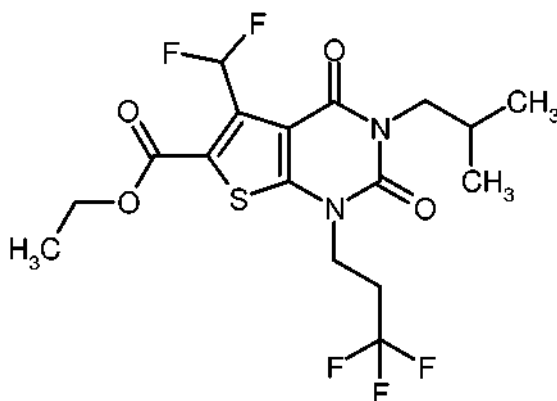
de acetato de etilo y se lavó sucesivamente dos veces con en cada caso aproximadamente 80 ml de agua y una vez con aproximadamente 80 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 553 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,72 (t, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,35 (cuart, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 0,86 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,23$ min, $m/z = 459$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 137A

10 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo



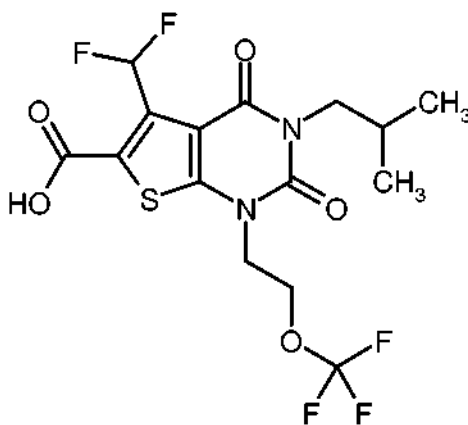
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 136A se obtuvieron a partir de 600 mg (1,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 135A y 582 mg (2,60 mmol) de 3,3,3-trifluoro-1-yodopropano 570 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título. La purificación a través de HPLC preparativa se produjo en este caso según el Procedimiento 6

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,73 (t, 1H), 4,36 (cuart, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,73 (d, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,32 (t, 3H), 0,87 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,22$ min, $m/z = 443$ [M+H] $^+$.

20 Ejemplo 138A

Ácido 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



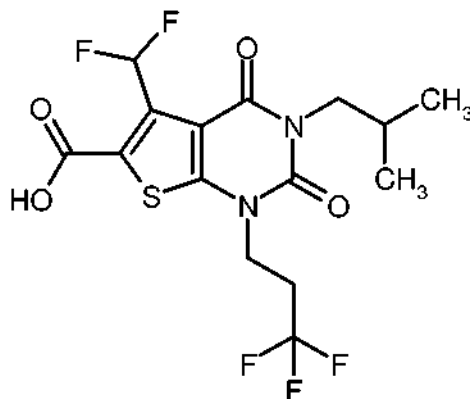
25 Una solución de 530 mg (1,16 mmol) del compuesto del Ejemplo 136A en 12 ml de etanol se mezcló con 1,73 ml (1,73 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y se agitó durante 3 h a TA. A continuación se retiraron todos los constituyentes volátiles en el rotavapor. El residuo restante se recogió en agua y se acidificó con aproximadamente 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 M. A este respecto precipitó el producto, que se aspiró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 466 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,43 (muy ancho, aprox. 1H), 7,76 (t, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,74 (d, 2H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 139A

5 Ácido 5-(difluorometil)-3-isobutil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico



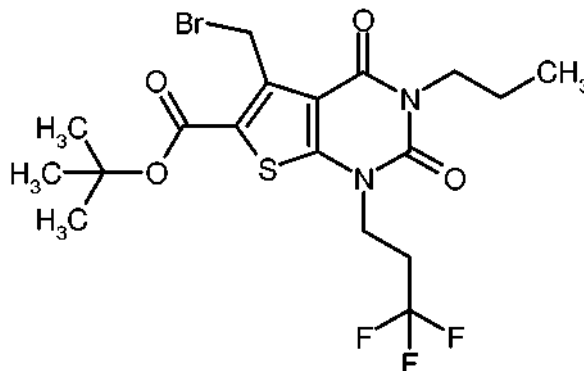
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 138A se obtuvieron a partir de 540 mg (1,22 mmol) del compuesto del Ejemplo 137A dieron 463 mg (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,39 (muy ancho, aprox. 1H), 7,77 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,73 (d, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 415$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 140A

5-(bromometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



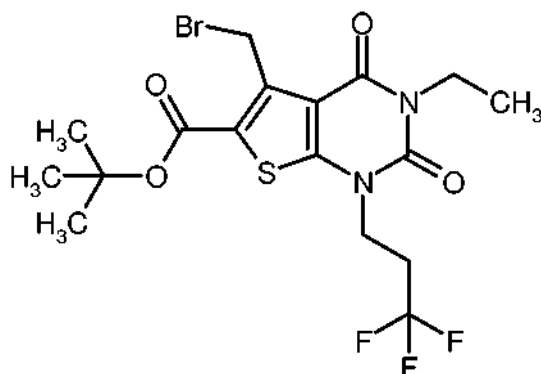
15 200 mg (0,476 mmol) del compuesto del Ejemplo 98A, 178 mg (0,999 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 7,8 mg (0,048 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) se calentaron en 5 ml de acetonitrilo anhidro durante aproximadamente 16 h a reflujo. Después se retiraron sustancialmente todos los constituyentes volátiles en el rotavapor. El residuo restante se purificó mediante filtración por aspiración a través de gel de sílice con diclorometano como eluyente. Después de de la combinación de las fracciones de producto, la concentración y el secado con alto vacío se obtuvieron 213 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,21 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,34$ min, $m/z = 499/501$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 141A

5-(bromometil)-3-etil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



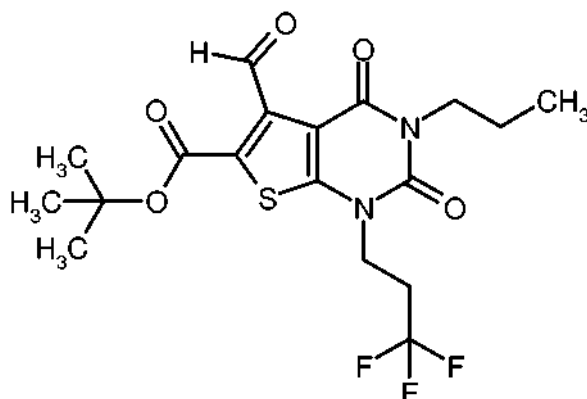
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 140A se obtuvieron a partir de 4,40 g (10,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 35A, 2,02 g (11,4 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 89 mg (0,541 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) 4,56 g (82 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,21 (s, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,93 (cuart, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,15 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,31 min; ninguna ionización.

Ejemplo 142A

5-formil-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



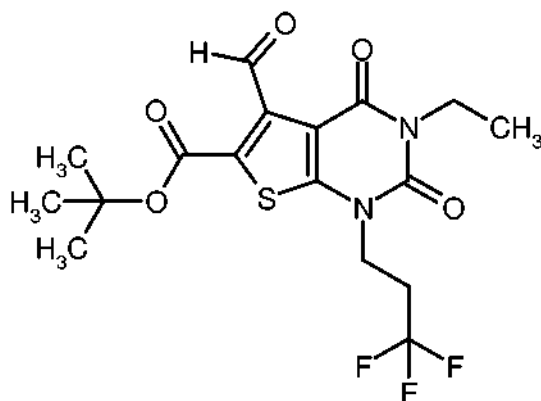
- 10 Una solución de 385 mg (0,771 mmol) del compuesto del Ejemplo 140A en 5 ml de acetonitrilo anhidro se mezcló con 385 mg de tamiz molecular (4A) y se mezcló a una temperatura de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ por porciones con un total 181 mg (1,54 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO). La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 4 h a TA. Después se filtró la mezcla a través de algo de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado hasta sequedad.
- 15 El residuo obtenido se recogió en 20 ml de éter de diisopropilo/acetato de etilo (1:1) y se lavó sucesivamente dos veces con en cada caso 10 ml de solución acuosa de ácido cítrico y una vez con 10 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró. El secado del residuo con alto vacío dio 247 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,36 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,86 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,22 min, m/z = 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 143A

3-etil-5-formil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



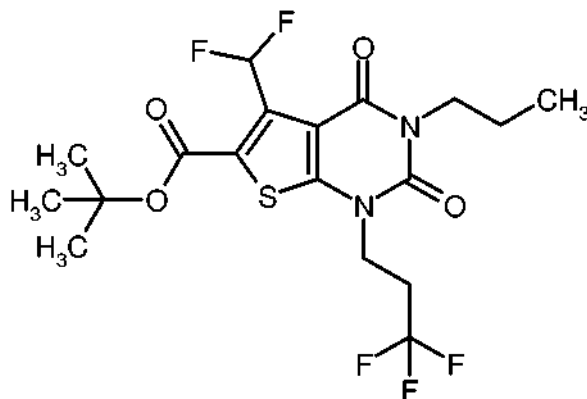
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 142A, se obtuvieron a partir de 3,75 g (7,73 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A y 1,81 g (15,4 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) 2,38 g (73 % del valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 5 h.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,36 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,88 (cuart, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,15$ min, $m/z = 421$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 144A

- 10 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



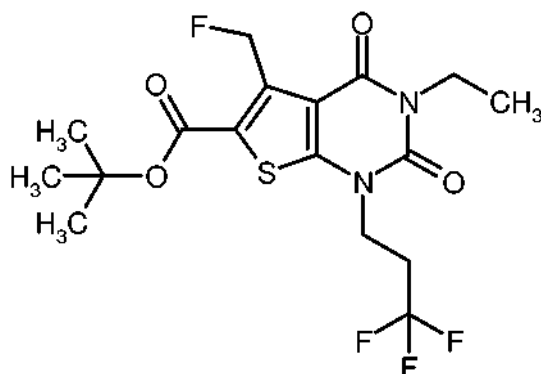
- 15 Una solución de 235 mg (0,541 mmol) del compuesto del Ejemplo 142A en 5 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 218 mg (1,35 mmol) de trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre (DAST). A continuación se agitó durante 3 h a TA. Después, la mezcla de reacción se mezcló con 0,5 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó algunos min a TA. Después se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y a continuación se añadió tanta cantidad de sulfato de magnesio anhidro como era necesaria para recoger por completo la fase acuosa. Se filtró, el residuo se lavó posteriormente con algo de acetato de etilo y se concentró el filtrado. El sólido obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado con alto vacío se obtuvieron 198 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,71 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,32$ min, $m/z = 457$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 145A

- 25 3-etil-5-(fluorometil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



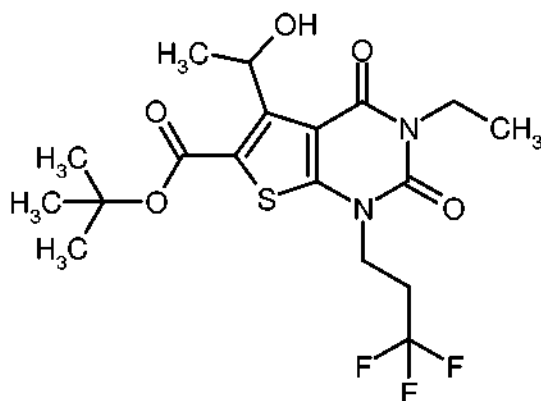
Una solución de 800 mg (1,65 mmol) del compuesto del Ejemplo 141A en 16 ml de acetonitrilo anhidro se mezcló con 400 mg de tamiz molecular (4A) y 2 ml (1,98 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF) en THF. Después de que se hubiese agitado la mezcla durante aproximadamente 16 h a TA, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado con alto vacío se obtuvieron 450 mg (60 % del valor teórico, pureza del 94 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,93 (d, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,93 (cuart, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,21$ min, $m/z = 425$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 146A

3-etil-5-(1-hidroxiethyl)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo (*Racemato*)



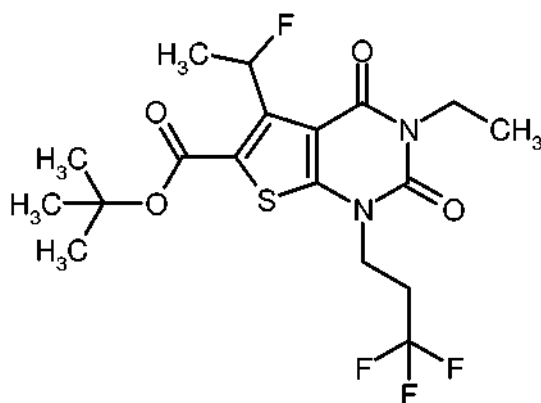
Una solución de 1,0 g (2,38 mmol) del compuesto del Ejemplo 143A en 24 ml de THF anhidro se mezcló a 0 °C gota a gota con 1,9 ml de una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en una mezcla de THF/tolueno. Después de que se hubiese agitado la mezcla de reacción durante 1 h a 0 °C, se añadieron a esta temperatura 5 ml de agua. Se dejó que la mezcla llegara a TA y entonces se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 18). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 480 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,76 (ancho, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,97 (cuart, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,41 (d, 3H), 1,16 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,22$ min, $m/z = 437$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 147A

3-etil-5-(1-fluoretil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo (*Racemato*)

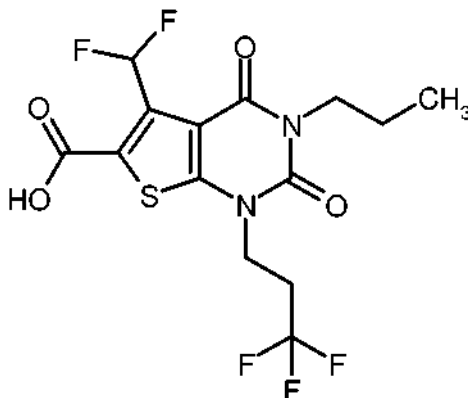


Una solución de 400 mg (0,916 mmol) del compuesto del Ejemplo 146A en 9,2 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 405 mg (0,916 mmol) de una solución al 50 % de trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre (Deoxo-Fluor®) en THF. Después de 30 min de agitación a TA se añadieron otros 203 mg (0,458 mmol) de solución de Deoxo-Fluor®. Después de otros 30 min, se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, la concentración y el secado con alto vacío se obtuvieron 430 mg (90 % del valor teórico, Pureza del 85 %) del compuesto del título.

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,28$ min, $m/z = 439$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 148A

Ácido 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico



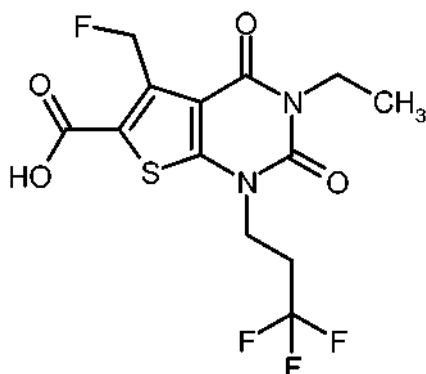
Una solución de 190 mg (0,416 mmol) del compuesto del Ejemplo 144A en 2 ml de diclorometano se mezcló con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 3 h a TA. Después se concentró la mezcla de reacción en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se disolvió dos veces en cada caso 5 ml de diclorometano y se concentró en cada caso de nuevo. Después del secado con alto vacío se obtuvieron 166 mg (97 % del valor teórico, pureza del 97 %) del compuesto del título.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,43 (muy ancho, aprox. 1H), 7,76 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,91$ min, $m/z = 401$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 149A

Ácido 3-etil-5-(fluorometil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico



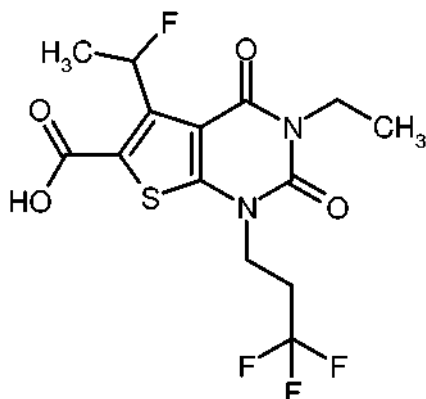
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 148A se obtuvieron a partir de 450 mg (1,06 mmol) del compuesto del Ejemplo 145A 390 mg (92 % del valor teórico, pureza del 93 %) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,04 (muy ancho, aprox. 1H), 5,95 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,93 (cuart, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,86$ min, $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 150A

Ácido 3-etil-5-(1-fluoroetil)-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (Racemato)



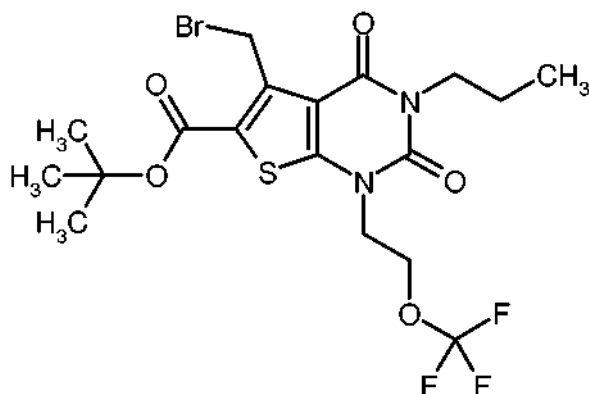
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 148A se obtuvieron a partir de 430 mg (0,834 mmol, pureza del 85 %) del compuesto del Ejemplo 147A 290 mg (77 % del valor teórico, pureza del 85 %) del compuesto del título

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,91 (muy ancho, aprox. 1H), 6,75 (d de cuart, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,73 (dd, 3H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,89$ min, $m/z = 383$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 151A

5-(bromometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



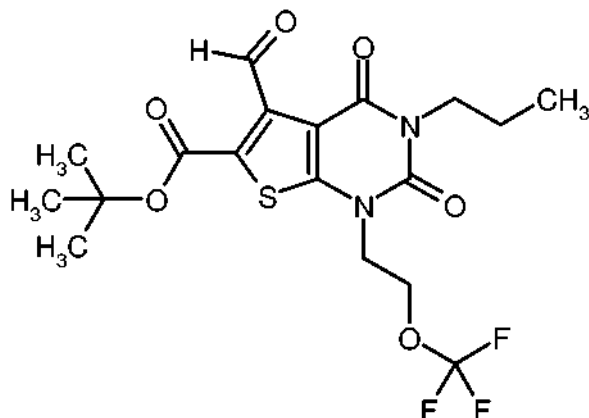
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 140A se obtuvieron a partir de 2,0 g (4,58 mmol) del compuesto de Ejemplo 95A, 856 mg (4,81 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 38 mg (0,229 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) 1,90 g (80 % del valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 1 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,20 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,37$ min, $m/z = 515/517$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 152A

10 5-formil-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



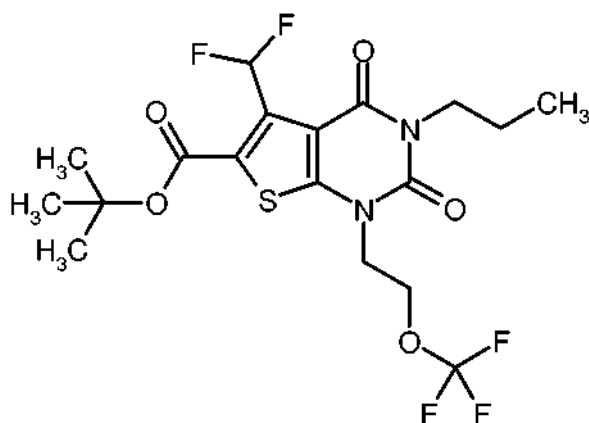
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 142A se obtuvieron a partir de 1,80 g (3,49 mmol) del compuesto del Ejemplo 151A y 818 mg (6,99 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) 1,17 g (74 % de valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 5 h.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,35 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,85 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,21$ min, $m/z = 451$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 153A

20 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



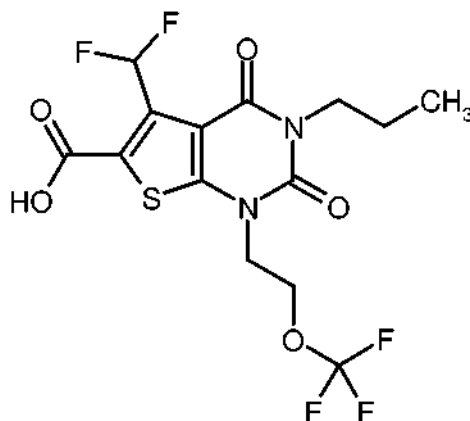
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 144A se obtuvieron a partir de 1,11 g (2,47 mmol) del compuesto del Ejemplo 152A y 998 mg (6,19 mmol) de trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre (DAST) 935 mg (79 % del valor teórico) el compuesto del título. La purificación del producto se realizó en este caso mediante cromatografía a través de un cartucho de gel de sílice (Biotage, 50 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,71 (t, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 473$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 154A

10 Ácido 5-(difluorometil)-2,4-dioxo-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico



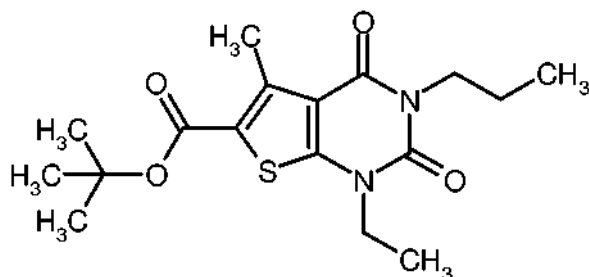
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 148A se obtuvieron a partir de 916 mg (1,94 mmol) del compuesto del Ejemplo 153A 806 mg (98 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,34 (muy ancho, 1H), 7,76 (t, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,88$ min, $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 155A

1-etil-5-metil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *terc*-butilo



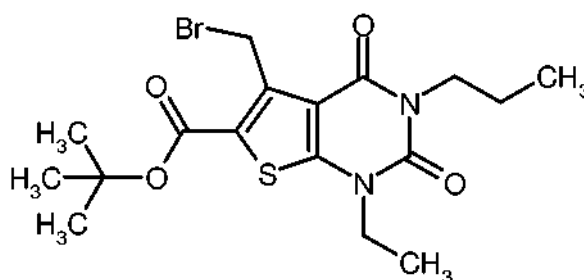
Una solución de 3,0 g (9,25 mmol) del compuesto del Ejemplo 91A en 36 ml de DMF se mezcló con 4,52 g (13,9 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 10 min a TA. A continuación se añadieron 1,1 ml (13,9 mmol) de yodoetano y la mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C en un horno de microondas (Biotage Initiator con control dinámico de la potencia de irradiación). Después del enfriamiento a TA, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante MPLC (cartucho Biotage con 100 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. Después del secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 3,06 g (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 3,94 (cuart, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,25 (t, 3H), 0,87 (t, 3H),

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,34$ min, $m/z = 353$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 156A

5-(bromometil)-1-etil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



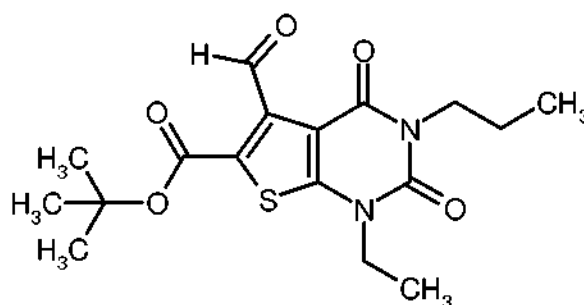
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 140A se obtuvieron a partir de 2,0 g (5,67 mmol) del compuesto del Ejemplo 155A, 1,06 g (5,96 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) y 47 mg (0,284 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) 2,22 g (90 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 1 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,21 (s, 2H), 3,96 (cuart, 2H), 3,84 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,26 (t, 3H), 0,89 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,38$ min, $m/z = 431/433$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 157A

1-etil-5-formil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



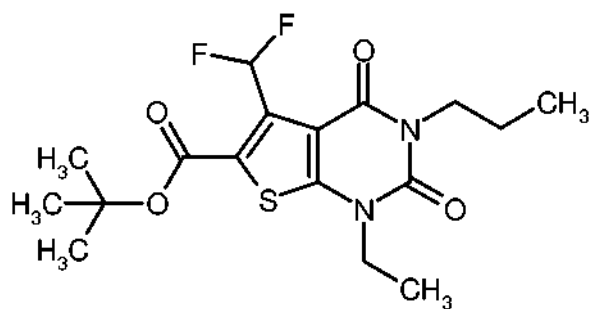
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 142A se obtuvieron a partir de 2,15 g (4,98 mmol) del compuesto del Ejemplo 156A y 1,17 g (9,97 mmol) de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) 1,38 g (75 % de valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió aproximadamente a. 16 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,35 (s, 1H), 3,97 (cuart, 2H), 3,80 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (t, 3H), 0,86 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,16$ min, $m/z = 367$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 158A

5-(difluorometil)-1-etil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de *tert*-butilo



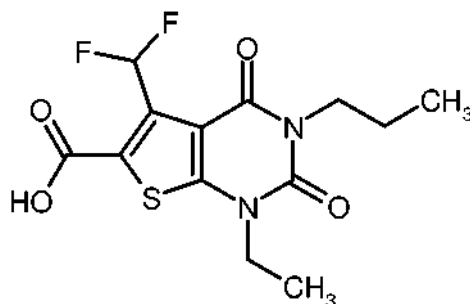
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 144A se obtuvieron a partir de 1,32 g (3,60 mmol) del compuesto del Ejemplo 157A y 1,45 g (9,01 mmol) de trifluoruro de *N,N*-dietilaminoazufre (DAST) 1,08 g (77 % del valor teórico) del compuesto del título. La purificación del producto se realizó en este caso mediante cromatografía a través de un cartucho de gel de sílice (Biotage, 100 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 5:1).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,72 (t, 1H), 3,98 (cuart, 2H), 3,83 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,27 (t, 3H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 389$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 159A

10 Ácido 5-(difluorometil)-1-etil-2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



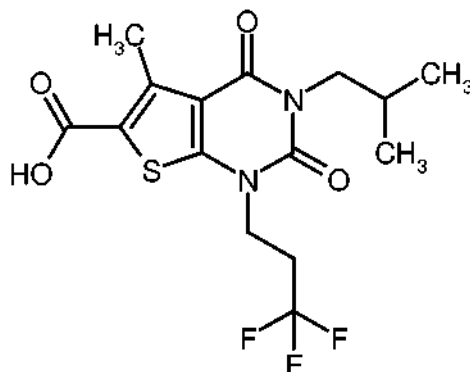
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 148A se obtuvieron a partir de 1,0 g (2,57 mmol) del compuesto del Ejemplo 158A 855 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14,28 (muy ancho, aprox. 1H), 7,76 (t, 1H), 3,98 (cuart, 2H), 3,83 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,27 (t, 3H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,74$ min, $m/z = 333$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 160A

Ácido 3-isobutil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



20 Una solución de 250 mg (0,776 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A en 7,5 ml de DMF anhidra se mezcló con 758 mg (2:33 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 10 min a TA. A continuación se añadieron 211 μl (1,94 mmol) de 1-bromo-3-metilpropano y la mezcla se agitó en primer lugar durante 3 h a TA y después durante aproximadamente durante aproximadamente 16 h a 60 $^{\circ}\text{C}$. Después del enfriamiento a TA, la mezcla de reacción se

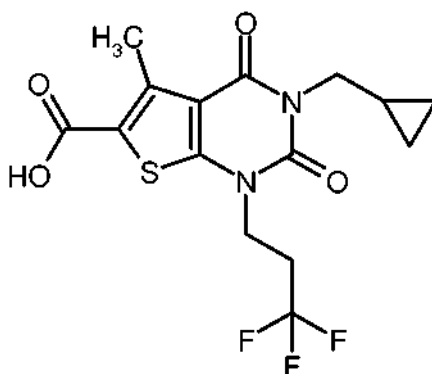
- mezcló con 2 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M y se agitó durante otras 2 h a TA. Después, la mezcla se vertió sobre aproximadamente 50 ml de agua y se extrajo con diclorometano. Se desechó el extracto orgánico y la fase acuosa se llevó con ácido clorhídrico 1 M a un valor de pH de aproximadamente 4. Se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la concentración por evaporación de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 132 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,42 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,72 (d, 2H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 1H), 0,86 (d, 6H).

- 10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 379$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 161A

Ácido 3-(ciclopropilmetil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno-[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



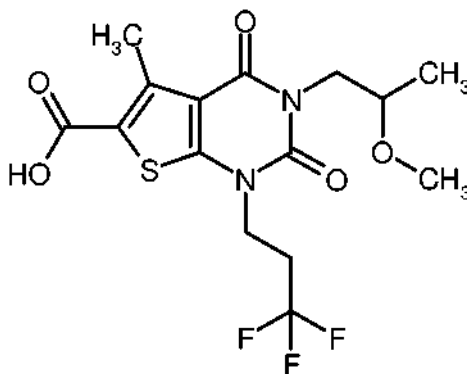
- 15 Una solución de 250 mg (0,776 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A en 7,5 ml de DMF anhidra se mezcló con 758 mg (2,33 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 10 min a TA. A continuación se añadieron 262 mg (1,94 mmol) de (bromometil)ciclopropano y la mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h a TA. Después se mezcló la mezcla de reacción con 2 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M y se agitó durante otra 3 h a TA. Después se vertió la mezcla sobre aproximadamente 50 ml de agua. El sólido que precipitó a este respecto se filtró y se desechó. El filtrado se llevó con ácido clorhídrico 1 M a un valor de pH de aproximadamente 4-5. El producto que precipitó a este respecto se aspiró, se lavó con algo de agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 160 mg (52 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título que se usaron posteriormente sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,44 (ancho, aprox. 1H), 4,16 (t, 2H), 3,77 (d, 2H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,20-1,13 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 2H), 0,36-0,32 (m, 2H).

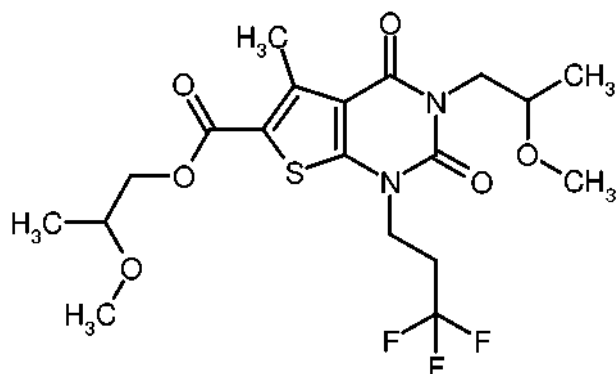
EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 377$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 162A

Ácido 3-(2-metoxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]-pirimidin-6-carboxílico (*Racemato*)



- 30 1. Etapa: 3-(2-metoxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de 2-metoxipropilo

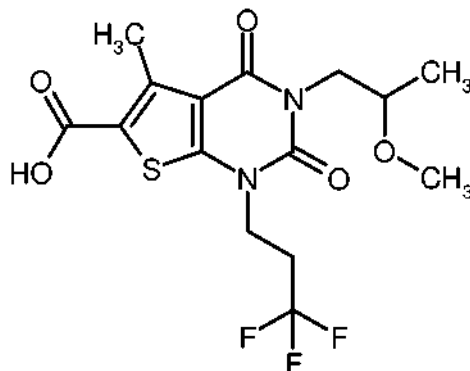


Una solución de 500 mg (1,55 mmol) del compuesto del Ejemplo 59A en 15 ml de DMF anhidra se mezcló con 1,52 g (4,66 mmol) de carbonato de cesio y se agitó durante 10 min a TA. Después se añadieron 948 mg (3,88 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de 2-metoxipropilo racémico [preparado de forma análoga a un procedimiento publicado partiendo de 2-metoxipropionato de metilo racémico; Bib.: A. Terfort, H. Brunner, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1996 (12), 1467-1479] y la mezcla se agitó en primer lugar durante aproximadamente 16 h a TA. Ya que la reacción aún no estaba completada, se siguió agitando después durante aproximadamente 18 h a 80 °C. Después del enfriamiento a TA se mezcló con aproximadamente 100 ml de agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 6). Después de la concentración de las fracciones del producto se obtuvieron 130 mg (18 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,31 (dd, 1H), 4,22-4,13 (m, 3H), 4,06 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,06 (d, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,12 min, m/z = 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 2. Etapa: ácido 3-(2-metoxipropil)-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (Racemato)



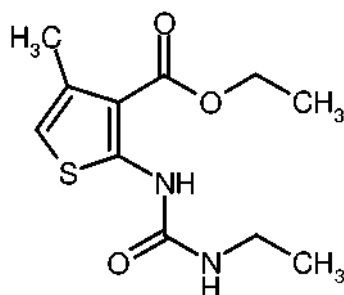
125 mg (0,268 mmol) del compuesto de la anterior etapa 1 se disolvieron en 5 ml de etanol, se mezclaron con 1,34 ml (1,34 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua y se agitaron durante 2 h a TA. A continuación se retiró el etanol en el rotavapor, el residuo se diluyó con agua y se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Entonces se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 103 mg (63 % del valor teórico, pureza del 66 %) del compuesto del título que se hicieron reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13,41 (ancho, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,06 (d, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,84 min, m/z = 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 163A

2-[(etilcarbamoil)amino]-4-metilfen-3-carboxilato de etilo



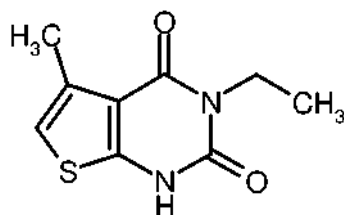
Una solución de 150 g (0,810 mol) de 2-amino-4-metilthiemo-3-carboxilato de etilo y 113 ml (0,810 mol) de trietilamina en 1,5 litros de THF se mezcló con 96 ml (1,21 mol) de etilisocianato. La mezcla de reacción se calentó durante 2 días a reflujo. Después del enfriamiento a TA, la mezcla se vertió en aproximadamente 2 litros de agua y se extrajo cuatro veces con en total 1,1 litros de diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtró y se concentró hasta sequedad. Después del secado del residuo con alto vacío, se obtuvieron 200 g (89 % del teórico, aproximadamente pureza del 93 %) del compuesto del título, que se emplearon sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,28 (s, 1H), 7,83 (ancho, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,27 (cuart, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,06 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 257$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 164A

3-etil-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



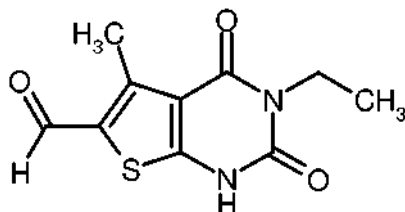
67 g (261 mmol) del compuesto del Ejemplo 163A se disolvieron en 1,6 litros de etanol y se mezclaron con 141 ml (392 mmol) de una solución al 21 % de etilato de sodio en etanol. Después de que se hubiese agitado la mezcla durante aproximadamente 16 h a TA, se vertió en aproximadamente 500 ml de agua fría y se llevó mediante la adición de ácido acético glacial a un valor de pH de aproximadamente 5. El precipitado producido a este respecto se aspiró, se lavó con agua hasta la neutralidad y se secó. Se obtuvieron 50 g (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,66 (s, 1H), 3,86 (cuart, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,11 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,67$ min, $m/z = 211$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 165A

3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído



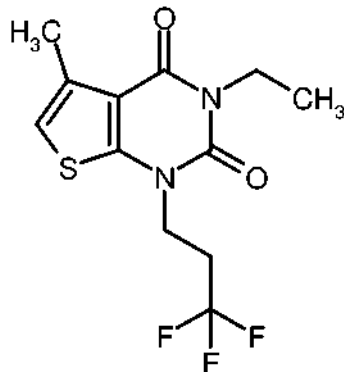
Una solución de 850 mg (4,04 mmol) del compuesto del Ejemplo 164A en 3,1 ml (40,4 mmol) de DMF se mezcló cuidadosamente con 4,5 ml (48,5 mmol) de oxicluro de fósforo. Después de que hubiera finalizado la reacción muy exotérmica, la mezcla se agitó durante otros 15 min más. Entonces se agitó la mezcla de reacción cuidadosamente con 100 ml de agua helada. Después de 1 h de agitación se aspiró el producto precipitado, se lavó con agua hasta la neutralidad y se secó. Se obtuvieron 936 mg (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,58 (ancho, 1H), 10,06 (s, 1H), 3,86 (cuart, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,68$ min, $m/z = 239$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 166A

3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



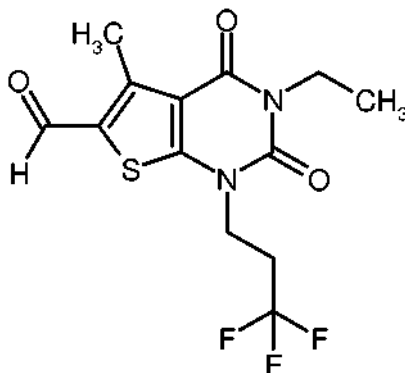
5 2,0 g (9,51 mmol) del compuesto del Ejemplo 164A y 3,29 g (23,8 mmol) de carbonato de potasio se agitaron en 50 ml de DMF anhidra durante 15 min a TA antes de que se añadieron 3,3 ml (28,5 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano. Ya que la conversión después de la agitación durante una noche a TA no era completa, se mezcló con otros 1,31 g (9,51 mmol) de carbonato de potasio y 1,1 ml (9,51 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano y se agitó la mezcla durante 2 h a 60 °C. Después del enfriamiento a TA se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente
10 dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía a través de un cartucho de gel de sílice (Biotage, 340 g de gel de sílice, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 24:1 → 10:1). Después de la concentración y el secado de las fracciones de producto se obtuvieron 2,06 g (70 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,88 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 307$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 167A

3-etil-5-metil-2,4-dioxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbaldehído



20

Procedimiento A:

5,0 g (21,0 mmol) del compuesto del Ejemplo 165A y 7,25 g (52,5 mmol) de carbonato de potasio se agitaron en una mezcla de 95 ml de acetonitrilo y 15 ml de DMF durante 15 min a TA, antes de que se añadieran 14,1 g (63,0 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h a una temperatura
25 de 78 °C. Después del enfriamiento a TA se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente dos veces con en cada caso 100 ml de agua y una vez con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato sódico anhidro se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (80 g de gel de sílice, eluyente: heptano/acetato de etilo 100:0 → 60:40). Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo se obtuvieron 2,99 g (42 % del valor teórico) del
30 compuesto del título.

Procedimiento B:

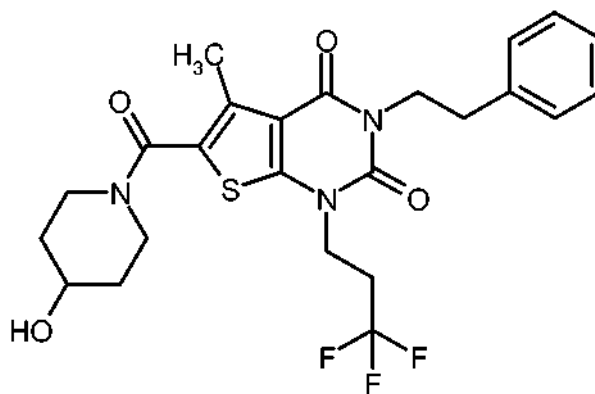
Una solución de 5,10 g (16,6 mmol) del compuesto del Ejemplo 166A en 25,6 ml (333 mmol) de DMF se mezcló cuidadosamente con 7,8 ml (83,2 mmol) de oxiclorigo de fósforo. Después de que prácticamente hubiese terminado la reacción muy exotérmica, la mezcla se mezcló durante otros 30 min a 100 °C. Después del enfriamiento a TA, la mezcla de reacción se agitó cuidadosamente en 100 ml de agua helada. Después de 1 h de agitación se aspiró el producto precipitado, se lavó con agua hasta la neutralidad y se secó. Se obtuvieron 5,08 g (85 % del valor teórico, pureza del 94 %) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,11 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,98 min, m/z = 335 [M+H]⁺.

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



15 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 60 mg (0,140 mmol) del compuesto del ejemplo 43A en 2 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 61 µl (0,70 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiese agitado la mezcla de reacción durante 2 h a TA, se concentró mediante evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

20 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de THF anhidro y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 17 mg (0,170 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 49 µl (0,280 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2 ml de THF anhidro. A continuación se añadieron aún algunas gotas de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Después de que se hubiese concentrado por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5).

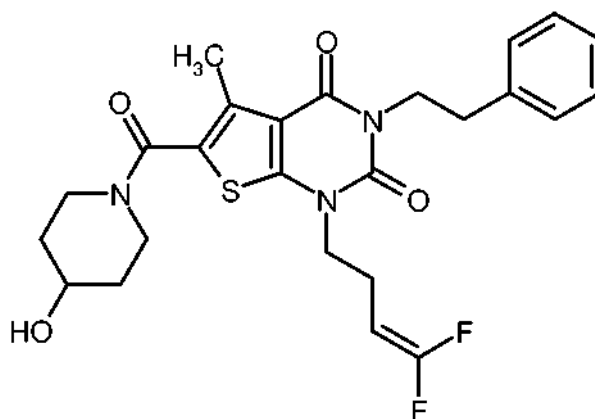
25 Después de la combinación de las fracciones del producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 69 mg (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,32-7,21 (m, 5H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl₃), 4,22 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,98-3,90 (a, m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

30 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,04 min, m/z = 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletíl)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



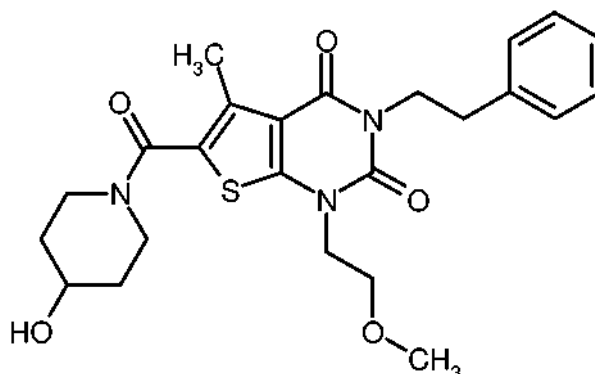
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvieron a partir de 70 mg (0,170 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 20 mg (0,20 mmol) de 4-hidroxipiperidina 42 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda subetapa (formación de amida) no ascendió a 1 h, sino aproximadamente a 16 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33-7,29 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,62 (d de t de d, 1H), 4,07 (dd, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,82-3,71 (m a, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,83 (dd, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 504$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 3

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metil-3-(2-feniletil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



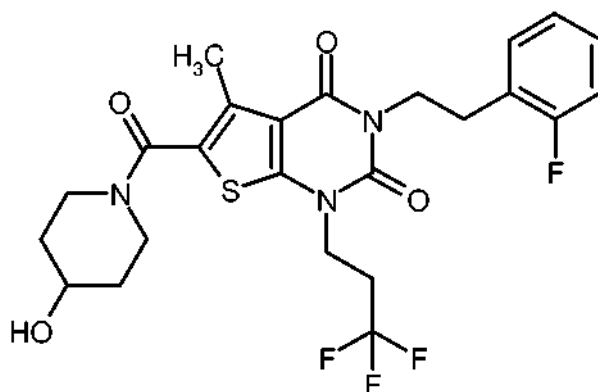
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,260 mmol) del compuesto del Ejemplo 45A y 31 mg (0,310 mmol) de 4-hidroxipiperidina 102 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda subetapa (formación de amida) no ascendió a 1 h, sino a aproximadamente a 16 h. La purificación por HPLC preparativa se llevó a cabo en este caso según el Procedimiento 6.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,09-4,02 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 472$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 4

3-[2-(2-fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



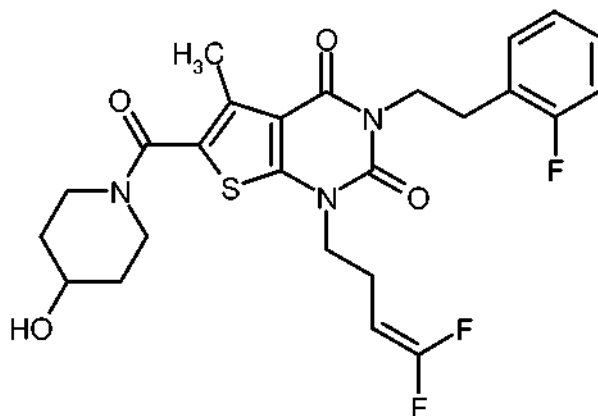
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvieron a partir de 95 mg (0,210 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A y 29 mg (0,287 mmol) de 4-hidroxipiperidina 112 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda subetapa (formación de amida) no ascendió a 1 h, sino aproximadamente 16 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,30-7,24 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,13-4,06 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5

10 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-[2-(2-fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



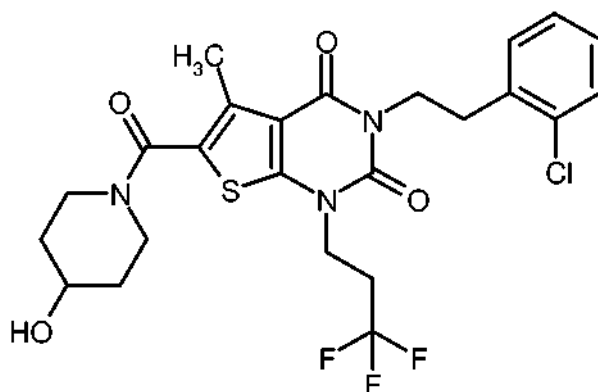
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,170 mmol) del compuesto de Ejemplo 47A y 41 mg (0,405 mmol) de 4-hidroxipiperidina 88 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la primera subetapa (formación de cloruro de ácido) ascendió a 3 h y en la segunda subetapa (formación de amida) aproximadamente 16 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,30-7,24 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,81 (d, 1H), 4,60 (d de t de d, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 522$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6

3-[2-(2-clorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 75 mg (0,160 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A en 2,5 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 71 μ l (0,810 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiese agitado la mezcla de reacción durante 2 h a TA, se concentró mediante evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar más en la siguiente subetapa.

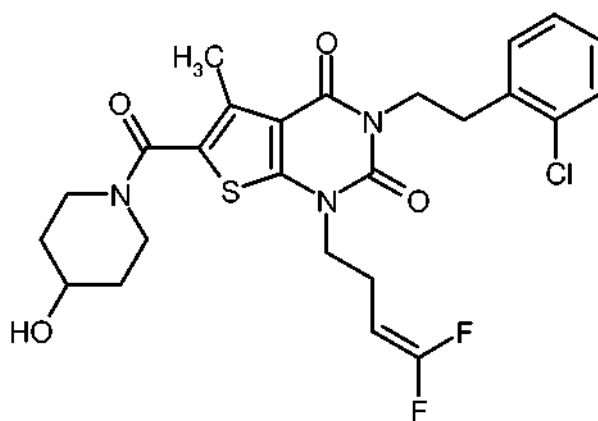
10 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido que se ha obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de diclorometano y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 25 mg (0,240 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 57 μ l (0,330 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,5 ml de THF anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiese concentrado por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 83 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,43-7,40 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 544/546$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

3-[2-(2-clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



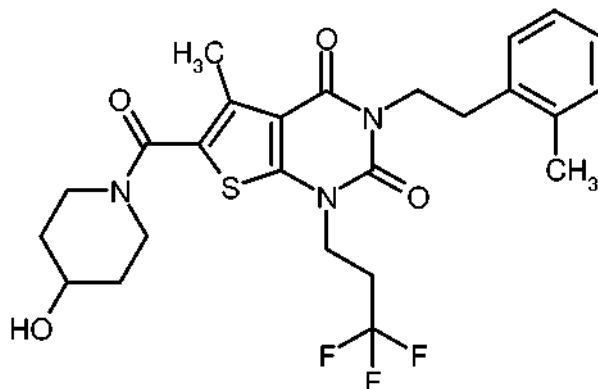
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,160 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 25 mg (0,250 mmol) de 4-hidroxipiperidina 85 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,43-7,40 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,60 (d de t de d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,10$ min, $m/z = 538/540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 8

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(2-metilfenil)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

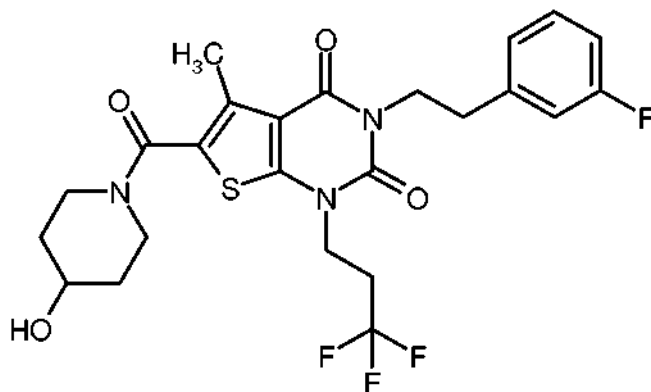


- 5 59 mg (0,104 mmol) del compuesto del Ejemplo 63A se disolvieron en 3 ml de etanol y se mezclaron con 210 μ l (0,210 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. Después de 1 h de agitación a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa de sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron por evaporación y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 51 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,22-7,10 (m, 4H), 4,19-4,12 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9

- 15 3-[2-(3-fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



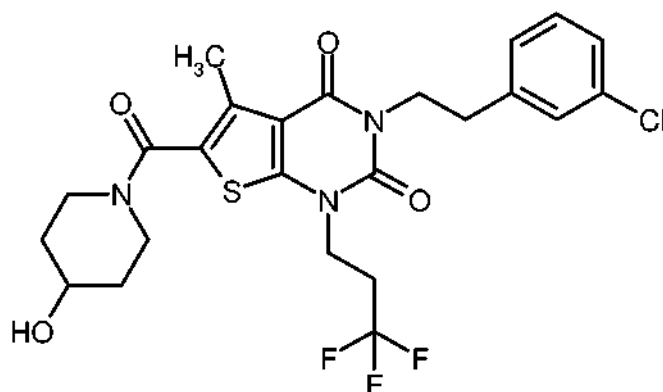
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 se obtuvieron a partir de 53 mg (0.093 mmol) del compuesto del Ejemplo 64A 7 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el tiempo de reacción ascendió a 3 h.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (dt, 1H), 4,23-4,13 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 **Ejemplo 10**

3-[2-(3-clorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



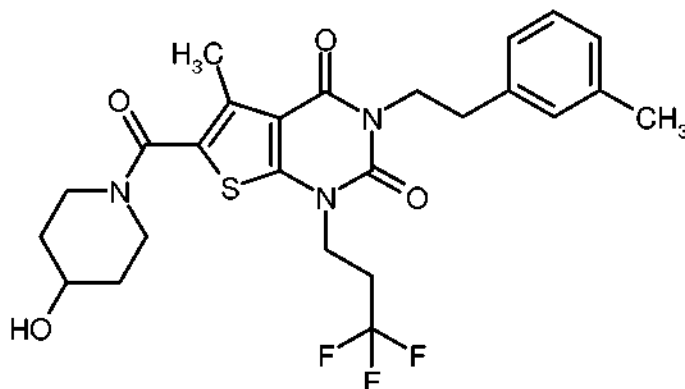
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 se obtuvieron a partir de 60 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 65A 45 mg (77 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción ascendió en este caso a 3 h.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,29-7,17 (m, 4H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 4,22-4,13 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 544/546$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

- 10 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(3-metilfenil)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



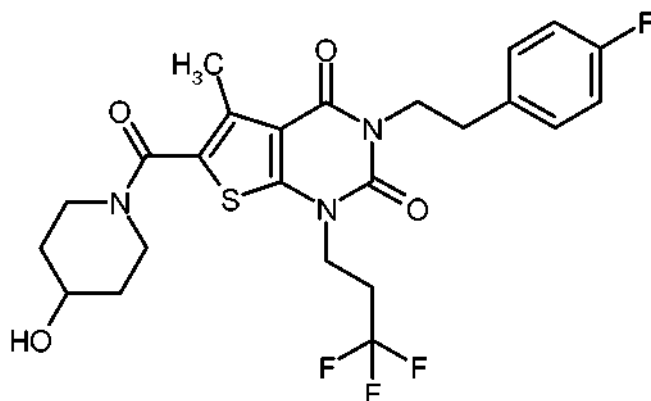
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 se obtuvieron a partir de 55 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 66A 44 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,20 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,21-4,14 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,09$ min, $m/z = 524$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

- 20 3-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



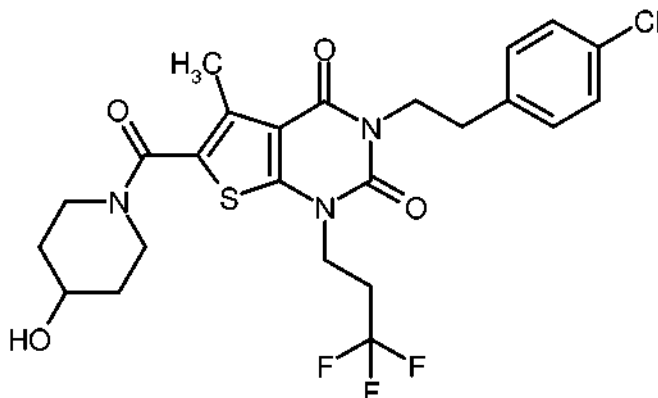
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 se obtuvieron a partir de 35 mg (0,061 mmol) del compuesto del Ejemplo 67A 30 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el tiempo de reacción ascendió a 2 h.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,27-7,23 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 6,99 (t, 2H), 4,20-4,13 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13

- 10 3-[2-(4-clorofenil)etil]-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



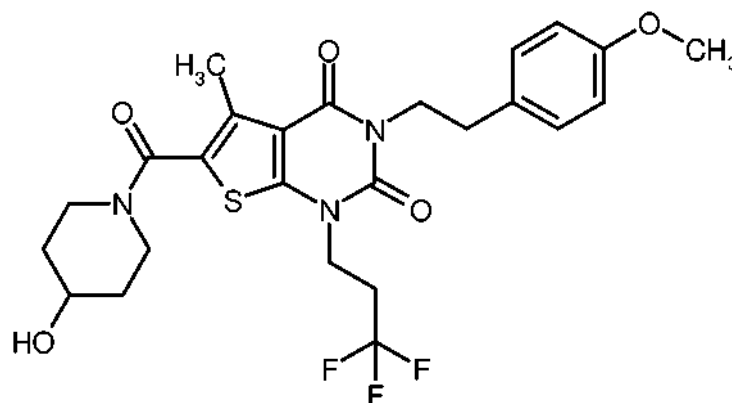
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 se obtuvieron a partir de 74 mg (0,126 mmol) del compuesto del Ejemplo 68A 60 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el tiempo de reacción ascendió a 2 h.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,27 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,20-4,13 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,10$ min, $m/z = 544/546$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 14**

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-[2-(4-metoxifenil)etil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



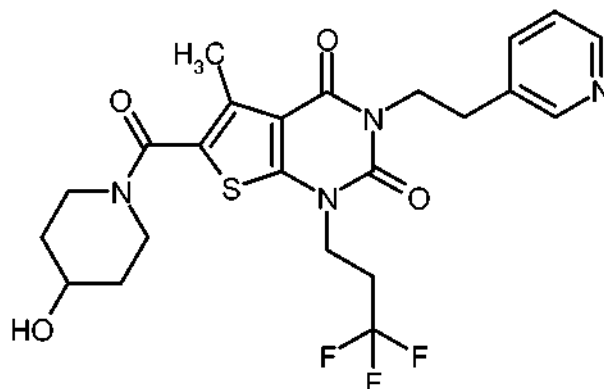
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8 se obtuvieron a partir de 66 mg (0,11 mmol) del compuesto del Ejemplo 69A 54 mg (87 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción ascendió en este caso a 2 h.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,20 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,19-4,12 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

- 10 3-[2-(2-clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metilieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



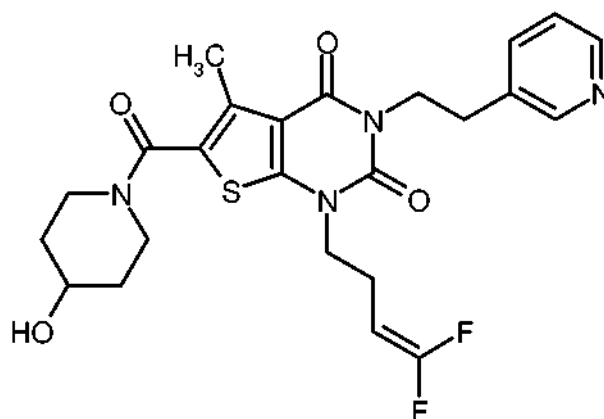
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,160 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A y 25 mg (0,250 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 62 mg (70 % del valor teórico, pureza del 93 %) del compuesto del título. Adicionalmente el procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el producto obtenido después de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en algo de metanol y la solución se pasó a través de un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol) para obtener después de la posterior concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío en la base libre.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 8,44-8,41 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,13-4,08 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,60$ min, $m/z = 511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

- 25 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-3-il)-etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



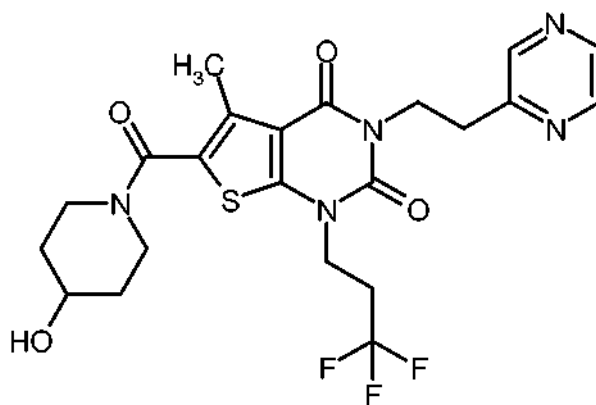
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 6 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,160 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A y 25 mg (0,250 mmol) de 4-hidroxipiperidina 50 mg (61 % del valor teórico) del compuesto del título. Adicionalmente al procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el producto obtenido después de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en algo de metanol y la solución se pasó a través de un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0.9 mmol) para obtener después de la posterior concentración por evaporación y el secado de residuo con alto vacío en la base libre.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,44-8,41 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,82 (ancho, 1H), 4,61 (d de t de d, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,63 min, m/z = 505 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(pirazin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



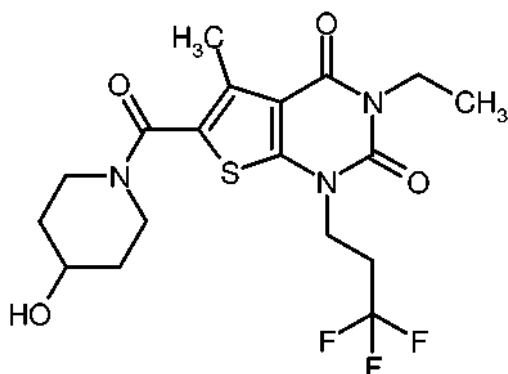
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 8, se obtuvieron a partir de 90 mg (0,08 mmol, aproximadamente pureza del 50 %) del compuesto del Ejemplo 70A 35 mg (85 % de valor teórico), del compuesto del título. Adicionalmente al procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso el producto obtenido después de la purificación por HPLC preparativa se disolvió en algo de metanol y la solución se pasó a través de un cartucho de hidrogenocarbonato (empresa Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol) para obtener después de la posterior concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío a la base libre.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,50 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H, cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,77 min, m/z = 512 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 2,0 g (5,71 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A en 60 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 2,5 ml (28,6 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una gota de DMF. Después de que se hubiese agitado la mezcla de reacción durante 2 h a TA, se concentró mediante evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

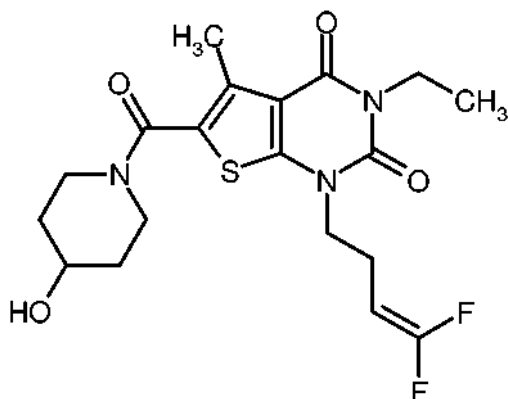
10 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido que se ha obtenido anteriormente se disolvió en 30 ml de THF anhidro y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 693 mg (6,85 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 2 ml (11,4 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 30 ml de THF anhidro. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiese concentrado por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, el residuo se mezcló con aproximadamente 100 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso aproximadamente 150 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró por evaporación. El residuo obtenido de este modo se agitó con una mezcla de 30 ml de pentano y 0,5 ml de éter de dietilo durante 2 h a TA. A continuación se filtró, se lavó posteriormente con algo de pentano y el sólido se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,32 g (91 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 434$ [M+H] $^+$.

20 Ejemplo 19

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-metiltieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



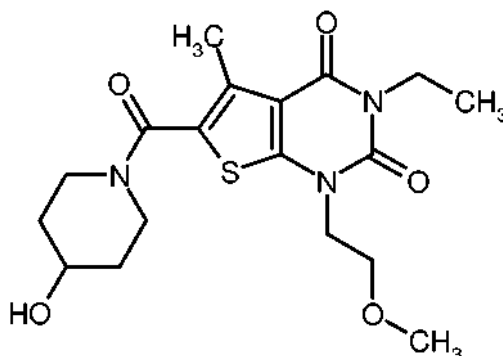
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se obtuvieron a partir de 70 mg (0,20 mmol) del compuesto de Ejemplo 53A y 25 mg (0,240 mmol) de 4-hidroxipiperidina 70 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la primera subetapa (formación de cloruro de ácido) ascendió solo a 1 h y en la segunda subetapa (formación de amida) no a 1 h, sino aproximadamente a 16 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,63 (d de t de d, 1H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

30 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 428$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 20

3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



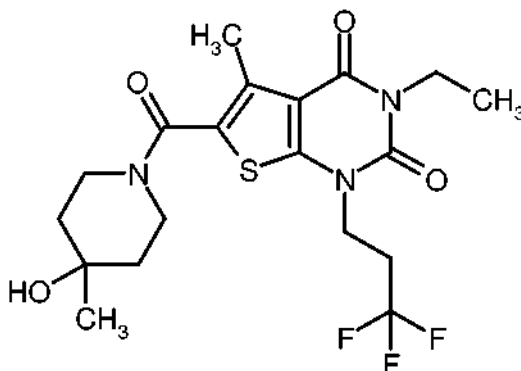
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,220 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A y 27 mg (0,270 mmol) de 4-hidroxipiperidina 57 mg (64 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la primera subetapa (formación de cloruro de ácido) ascendió solo a 1 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,82-3,70 (m, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

- 10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,72$ min, $m/z = 396$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 21

3-etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



- 15 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 100 mg (0,290 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A en 3 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 125 μl (1,43 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una gota de DMF. Después de que se hubiese agitado la mezcla de reacción durante 1 h a TA, se concentró mediante evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

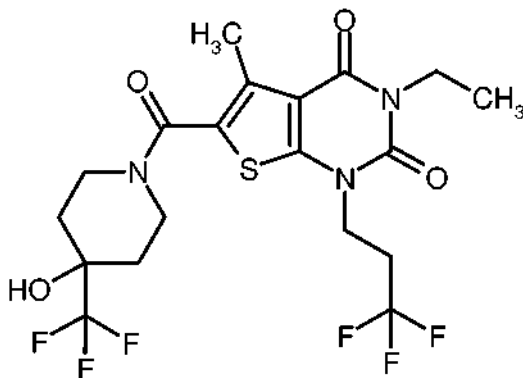
- 20 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 3 ml de THF anhidro y se mezcló con 40 mg (0,340 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col, J. Med Chem 1965, 8 (6), 766-776], así como 100 μl (0,570 mmol) de *N,N*-diisopropilamina. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiera concentrado por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 113 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,47 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,72 (ancho, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,53-1,40 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,90$ min, $m/z = 448$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 22

3-etil-6-[[4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



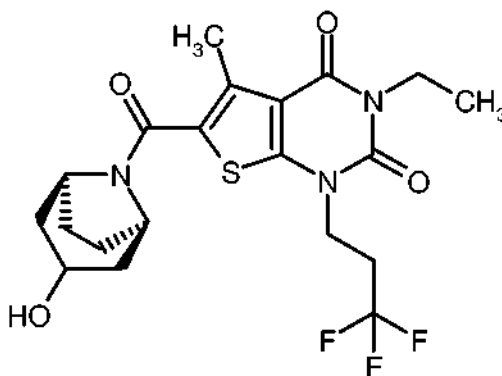
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 21 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,290 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 70 mg (0,340 mmol) de 4-trifluorometilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib., por ejemplo: documento WO 2005/103002-A2, producto intermedio 1] 135 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,19 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,02 (ancho, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,22 (t a, 2H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 4H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 502$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 23

3-etil-6-[[3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

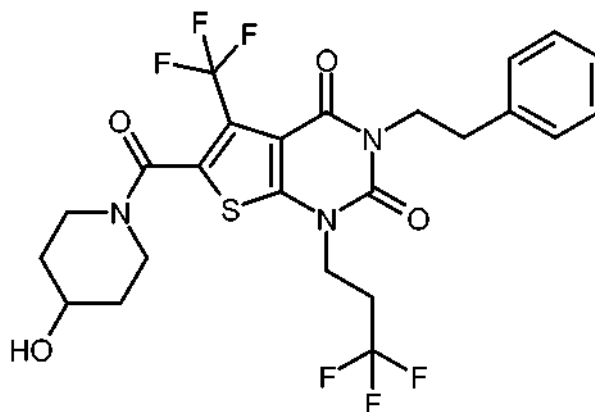


- 15 12,7 mg (0,10 mmol) de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol [G. Kok y col., J. Org. Chem. 2010, 75 (14), 4806-4811] se mezclaron sucesivamente con soluciones de 35 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 45,6 mg (0,120 mmol) de HATU en, en cada caso, 300 μl de DMF así como con 35 μl (0,20 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 8). Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron por evaporación y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 29 mg (52 % del valor teórico, pureza del 80 %) del compuesto del título.
- 20

EM/CL (Procedimiento 3, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 460$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 24

- 25 6-[[4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-3-(2-feniletíl)-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



5 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 75 mg (0,150 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A en 2,2 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 67 μ l (0,760 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante 2 h a TA, se concentró mediante evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

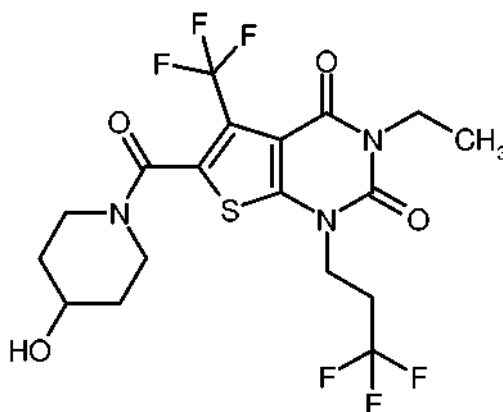
10 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de THF anhidro y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 20 mg (0,20 mmol) de 4-hidroxipiperidina y 53 ml (0,310 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de diclorometano. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA. Después se concentró por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 72 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,34-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 4,86 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,97 (ancho, 1H), 3,76 (ancho, 1H), 3,45 (ancho, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 4H), 1,84-1,65 (ancho, 2H), 1,45-1,28 (ancho, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 564$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25

20 3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



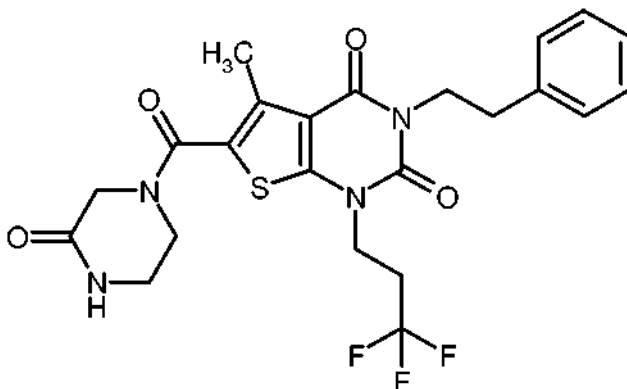
25 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 24 se obtuvieron a partir de 55 mg (0,140 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A y 18 mg (0,180 mmol) de 4-hidroxipiperidina 64 mg (97 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento descrito anteriormente, el tiempo de reacción en la segunda subetapa (formación de amida) ascendió aproximadamente 16 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,85 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,02-3,88 (m, 3H), 3,76 (ancho, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,32-3,22 (a, m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,83-1,64 (ancho, 2H), 1,43-1,25 (ancho, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,87$ min, $m/z = 488$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26

5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 75 mg (0,180 mmol) del compuesto del ejemplo 43A en 2 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 77 μ l (0,880 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante 1 h a TA, se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

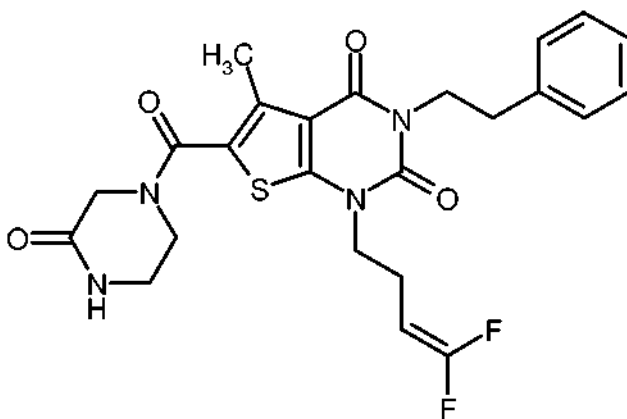
10 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de THF anhidro y se mezcló con 21 mg (0,210 mmol) de piperazin-2-ona y 61 μ l (0,350 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiera concentrado por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 85 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,16 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 4,13 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 509$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 27

20 1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletíl)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



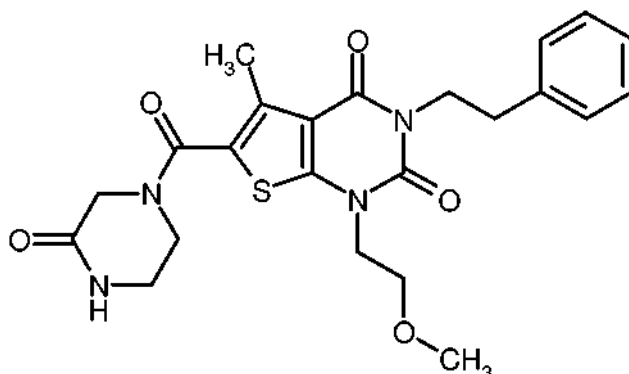
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,180 mmol) del compuesto del Ejemplo 44A y 21 mg (0,210 mmol) de piperazin-2-ona 88 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,16 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,62 (d de t de d, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,94 (t, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 503$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 28

1-(2-metoxietil)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



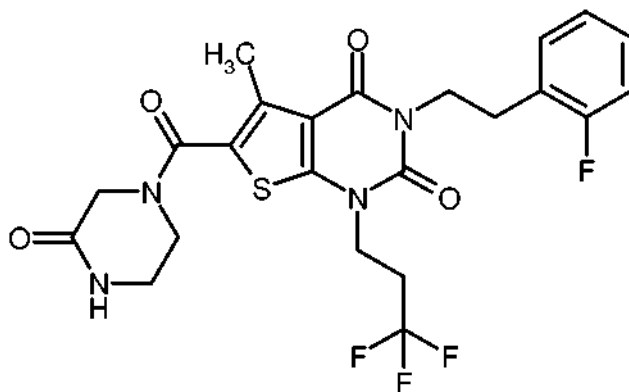
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,190 mmol) del compuesto de Ejemplo 45A y 23 mg (0,230 mmol) de piperazin-2-ona 82 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,15 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,09-4,03 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,86$ min, $m/z = 471$ [M+H] $^+$.

10 **Ejemplo 29**

3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



- 15 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 75 mg (0,170 mmol) del compuesto del Ejemplo 46A en 1,9 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 74 μl (0,840 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante 1 h a TA, se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

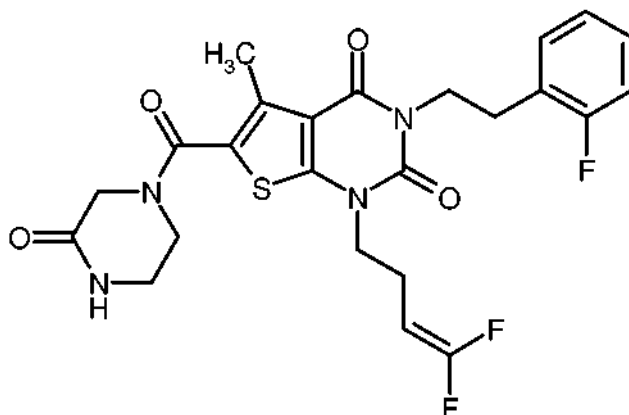
- 20 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 1,9 ml de THF anhidro y se mezcló con 20 mg (0,20 mmol) de piperazin-2-ona y 59 μl (0,340 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiera concentrado por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 65 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,16 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 4,13-4,07 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 527$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 30

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-[2-(2-fluorofenil)etil]-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)-carbonil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



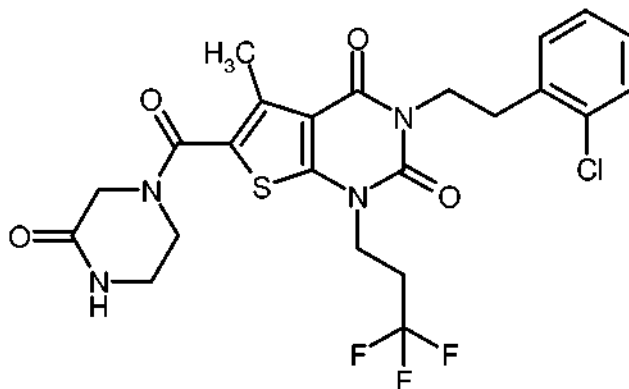
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 29 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,170 mmol) del compuesto de Ejemplo 47A y 21 mg (0,210 mmol) de piperazin-2-ona 60 mg (64 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,16 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,60 (d de t de d, 1H), 4,10 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 521$ [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 31

3-[2-(2-clorofenil)etil]-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



- 15 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 75 mg (0,160 mmol) del compuesto del Ejemplo 48A en 2,5 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 71 μl (0,810 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante 2 h a TA, se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

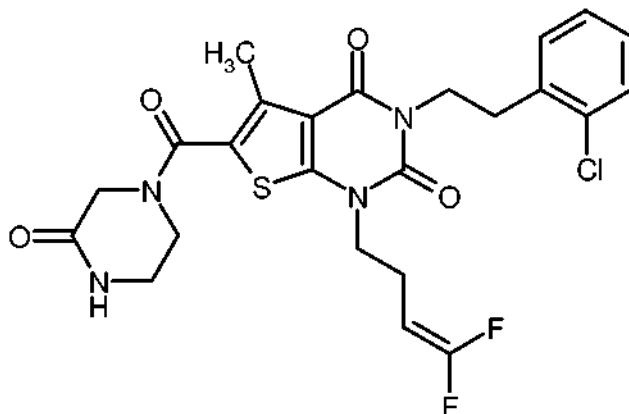
- 20 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2 ml de diclorometano y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 24 mg (0,240 mmol) de piperazin-2-ona y 57 μl (0,330 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,5 ml de THF anhidro. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiera concentrado por evaporación la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 75 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,16 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 4,15-4,08 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,01$ min, $m/z = 543/545$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 32

3-[2-(2-clorofenil)etil]-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)-carbonil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



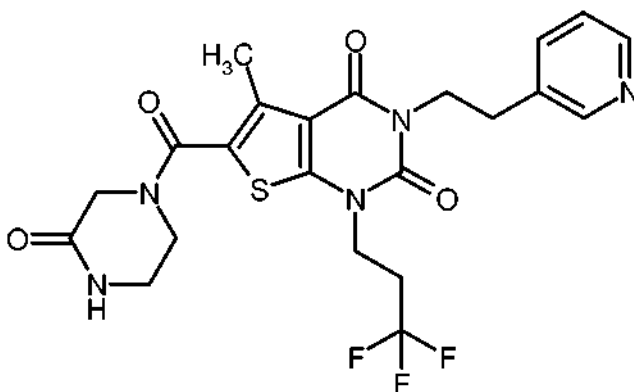
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 31 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,170 mmol) del compuesto del Ejemplo 49A y 25 mg (0,250 mmol) de piperazin-2-ona 71 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,15 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 4,60 (d de t de d, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

- 10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,03$ min, $m/z = 537/539$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



- 15 *Preparación del cloruro de ácido:* una solución de 75 mg (0,160 mmol) del compuesto del Ejemplo 50A en 2,5 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 71 μl (0,810 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante 2 h a TA se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

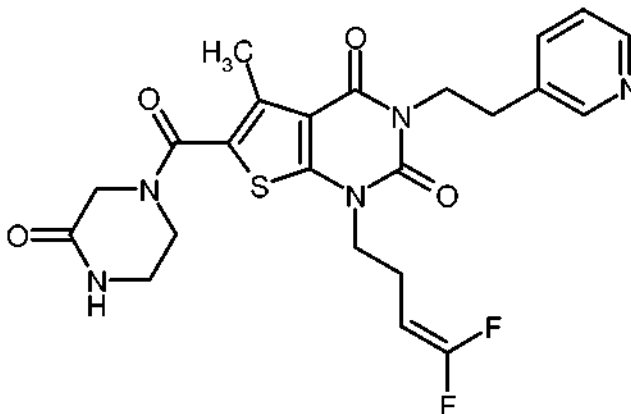
- 20 *Preparación de la amida:* el cloruro de ácido que se ha obtenido anteriormente se disolvió en 4 ml de diclorometano y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 24 mg (0,240 mmol) de piperazin-2-ona y 84 μl (0,490 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 2,5 ml de THF anhidro. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiera concentrado por evaporación la mezcla en un rotavapor hasta sequedad, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación y la concentración de las fracciones de producto, el residuo se disolvió en algo de metanol y la solución se pasó a través de un cartucho de hidrogenocarbonato, (empresa Polymerlabs, Stratospheres SPE PL- HCO_3 MP SPE, capacidad 0,9 mmol). Después de la posterior concentración por evaporación y secado con alto vacío se obtuvieron 86 mg (100 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de base libre.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,44-8,42 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,57$ min, $m/z = 510$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-[2-(piridin-3-il)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



5

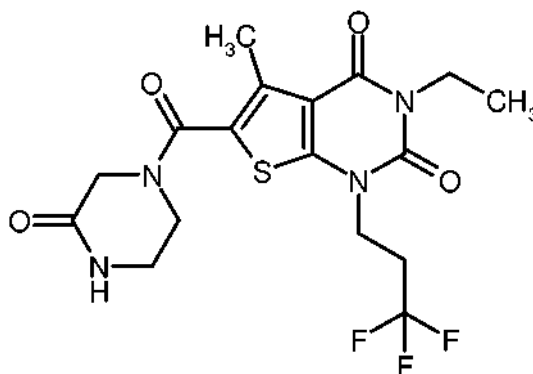
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 33 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,160 mmol) del compuesto del Ejemplo 51A y 25 mg (0,250 mmol) de piperazin-2-ona 52 mg (63 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,44-8,41 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,61 (d de t de d, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,59$ min, $m/z = 504$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

3-etil-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



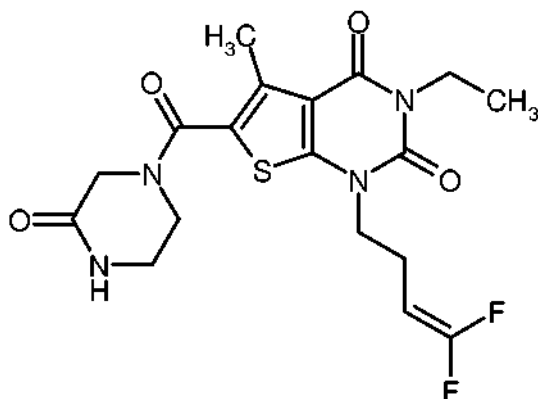
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,290 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 34 mg (0,340 mmol) de piperazin-2-ona 49 mg (39 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,15 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 433$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-etil-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



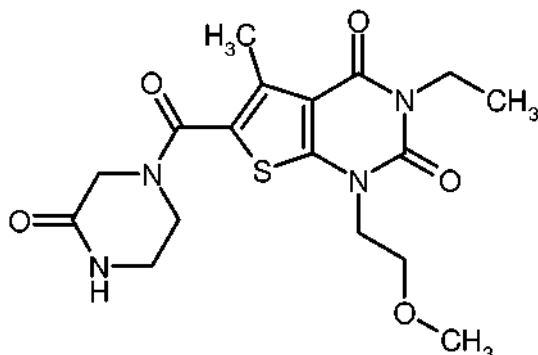
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,220 mmol) del compuesto del Ejemplo 53A y 26 mg (0,260 mmol) de piperazin-2-ona 73 mg (74 % de valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,15 (s, 1H), 4,63 (d de t de d, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,81$ min, $m/z = 427$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 37

3-etil-1-(2-metoxietil)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



10

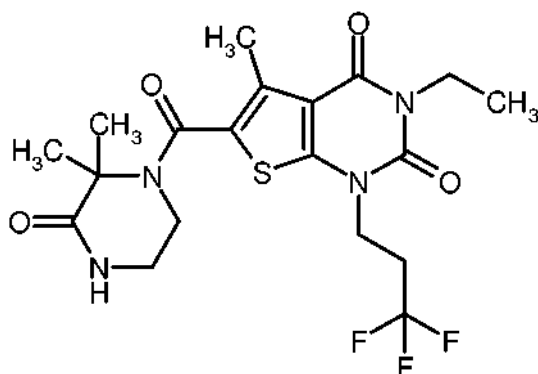
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 26 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,240 mmol) del compuesto del Ejemplo 54A y 29 mg (0,290 mmol) de piperazin-2-ona 84 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,15 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,69-3,63 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,63$ min, $m/z = 395$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38

6-[(2,2-dimetil-3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

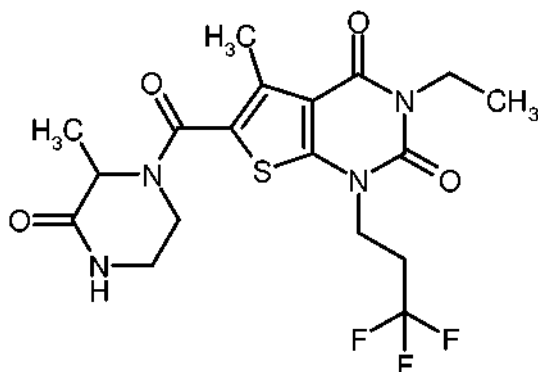


De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron a partir de 12,8 mg (0,10 mmol) de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona [A. Benjahad y col., Tetrahedron Lett. 1994, 35 (51), 9545-9548] y 35 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A 33 mg (53 % del valor teórico, pureza del 75 %) del compuesto del título.

- 5 EM/CL (Procedimiento 3, IENpos): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 461$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

3-etil-5-metil-6-[(2-metil-3-oxopiperazin-1-il)carbonyl]-1-(3,3,3-trifluoropropil)thieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)

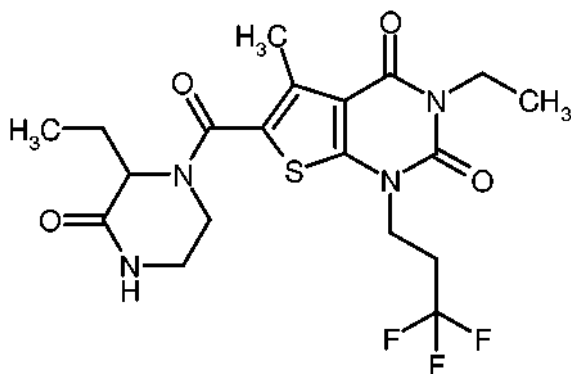


- 10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron a partir de 11,4 mg (0,10 mmol) de 3-metilpiperazin-2-ona [K. Beck, M. y col., J. Amer. Chem. Soc. 1952, 74 (3), 605-608] y 35 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A 20 mg (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM/CL (Procedimiento 3, IENpos): $R_t = 0,91$ min, $m/z = 447$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

- 15 3-etil-6-[(2-etil-3-oxopiperazin-1-il)carbonyl]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)thieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)

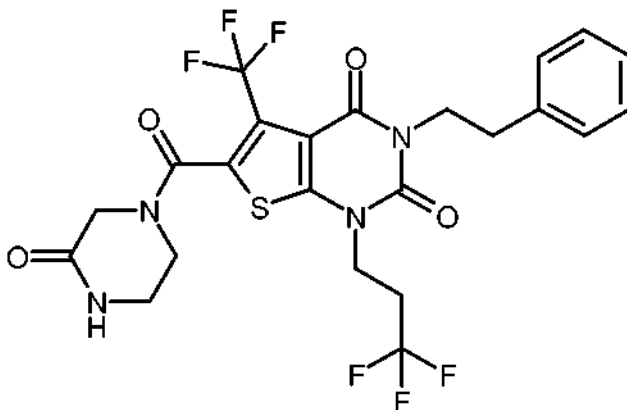


- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 23 se obtuvieron a partir de 12,8 mg (0,10 mmol) de 3-etilpiperazin-2-ona [S. R. Aspinall, J. Amer. Chem. Soc. 1940, 62 (5), 1202-1204] y 35 mg (0,10 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A 15 mg (32 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM/CL (Procedimiento 3, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 461$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletíl)-5-(trifluorometíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5

Preparación del cloruro de ácido: una solución de 75 mg (0,150 mmol) del compuesto del Ejemplo 55A en 2,2 ml de diclorometano se mezcló a TA en primer lugar con 66 μ l (0,760 mmol) de cloruro de oxalilo y después con una pequeña gota de DMF. Después de que se hubiera agitado la mezcla de reacción durante 2 h a TA, se concentró por evaporación en el rotavapor hasta sequedad. El residuo restante se secó a alto vacío y a continuación se siguió haciendo reaccionar en la siguiente subetapa.

10

Preparación de la amida: el cloruro de ácido obtenido anteriormente se disolvió en 2,2 ml de THF anhidro y esta solución se añadió gota a gota a una solución de 20 mg (0,20 mmol) de piperazin-2-ona y 53 μ l (0,310 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 1 ml de diclorometano. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 16 h a TA. Después de que se hubiera concentrado la mezcla en el rotavapor hasta sequedad, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5). Después de la combinación de las fracciones de producto, la concentración por evaporación y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 22 mg (24 % del valor teórico) del compuesto del título.

15

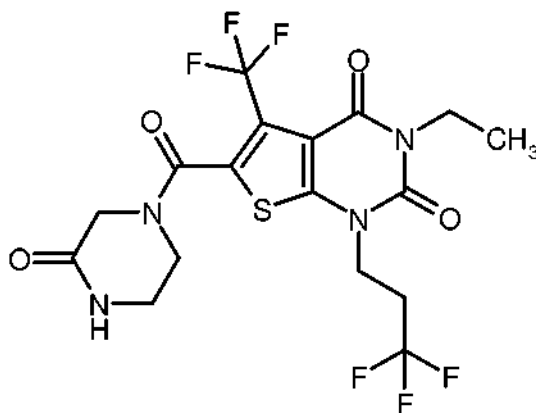
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,20 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 4,17 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 3H), 3,89-3,76 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,30-3,12 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 4H).

20

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 563$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

3-etil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-5-(trifluorometíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



25

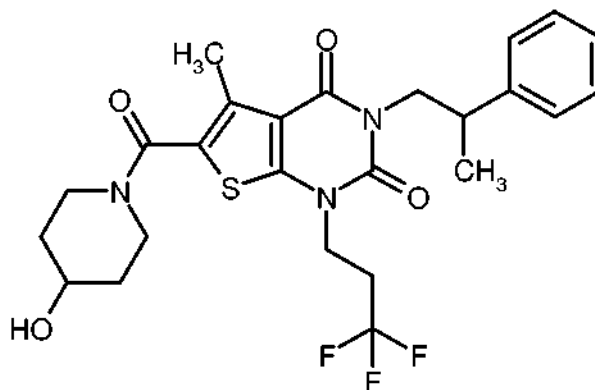
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 41 se obtuvieron a partir de 55 mg (0,140 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A y 18 mg (0,180 mmol) de piperazin-2-ona 56 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,19 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,09 (ancho, 1H), 3,92 (cuart, 2H), 3,85 (ancho, 1H), 3,79 (ancho, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,26 (ancho, 1H), 3,18 (ancho, 1H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 487$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

6-[[4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*Racemato*)



5

230 mg (0,407 mmol) del compuesto del Ejemplo 71A se disolvieron en 8 ml de etanol, y se mezclaron con 813 μ l (0,813 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. Después de 1 h de agitación a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 176 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,31-7,24 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,12-4,05 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

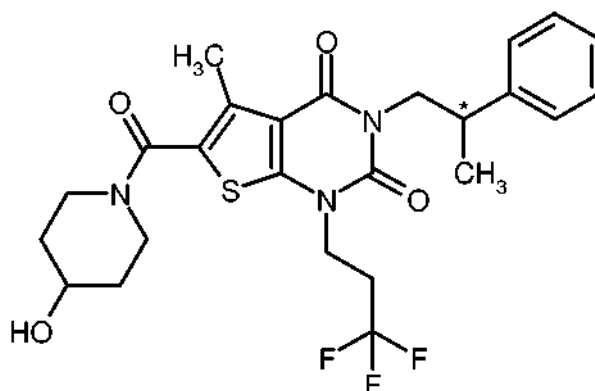
EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 524$ $[M+H]^+$.

15 Separación de los enantiómeros:

168 mg (0,31 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 43 se disolvieron en 2 ml de etanol y se separaron en 8 porciones a través de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros (véase Ejemplos 44 y 45) [columna: Daicel Chiralpak AD- H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 20 ml/min; temperatura: 23 °C; detección: 220 nm].

20 Ejemplo 44

6-[[4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*Enantiómero 1*)



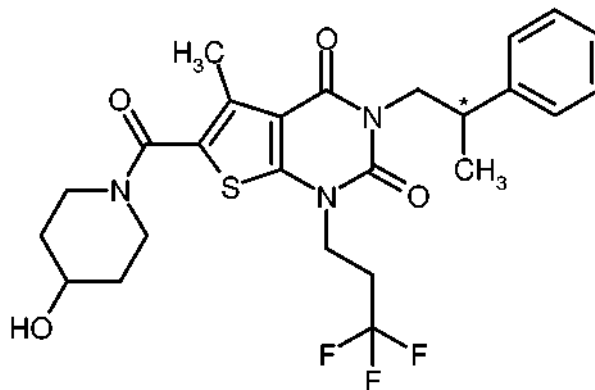
Rendimiento: 54 mg (64 % del valor teórico)

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,31-7,24 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,82 (s, ancho, 1H), 4,12-4,05 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

HPLC analítica [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 4,39 min, 99,9 % de ee.

Ejemplo 45

5 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 2*)



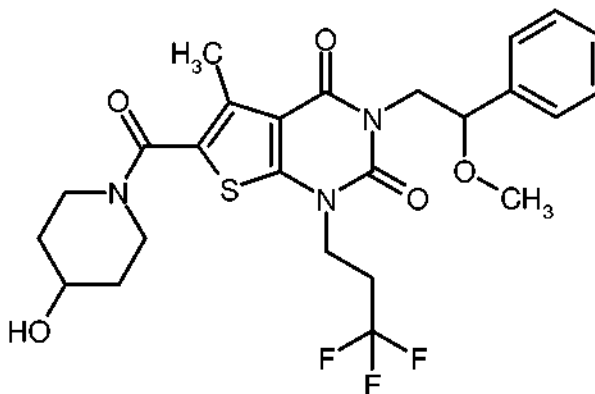
Rendimiento: 58 mg (69 % del valor teórico)

10 RMN de 1 H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,31-7,24 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 4,82 (s, ancho, 1H), 4,12-4,05 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

HPLC analítica [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 6,76 min, 99,9 % de ee.

Ejemplo 46

15 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxi-2-feniletíl)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Racemato*)



20 249 mg (0,428 mmol) del compuesto del Ejemplo 72A se disolvieron en 8 ml de etanol, y se mezclaron con 856 ml (0,856 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. Después de 1 h a agitación a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 172 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de 1 H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,41-7,37 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

25 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,00 min, m/z = 540 [M+H] $^+$.

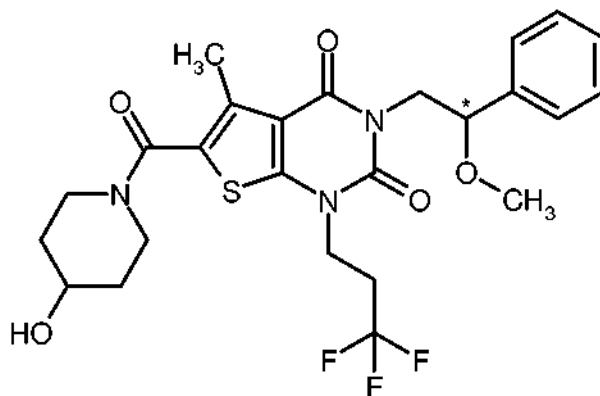
Separación de los enantiómeros:

160 mg (0,298 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 46 se disolvieron en 6 ml de etanol y se separaron en 6 porciones a través de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros (véase Ejemplos 47 y 48) [columna:

Daicel Chiralcel OZ- H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol; caudal: 25 ml/min; temperatura: 50 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]:

Ejemplo 47

5 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxi-2-feniletíl)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*Enantiómero 2*)



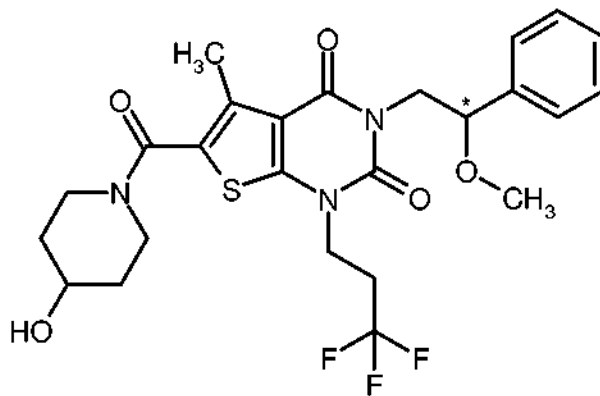
Rendimiento: 68 mg (85 % del valor teórico)

10 RMN de 1 H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,41-7,37 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,57 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

HPLC analítica [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm; eluyente: etanol; caudal: 1 ml/min; temperatura: 50 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 14,25 min, 99,9 % de ee.

Ejemplo 48

15 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxi-2-feniletíl)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*Enantiómero 1*)



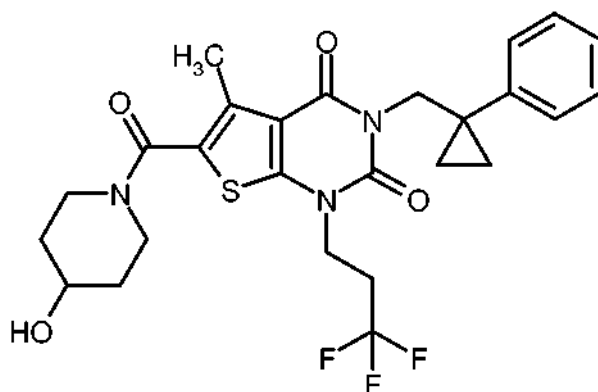
Rendimiento: 70 mg (87 % del valor teórico)

20 RMN de 1 H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,41-7,37 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

HPLC analítica [columna: Daicel Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm; eluyente: etanol; caudal: 1 ml/min; temperatura: 50 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 6,54 min, 99,9 % de ee.

Ejemplo 49

25 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[(1-fenilciclopropil)metil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



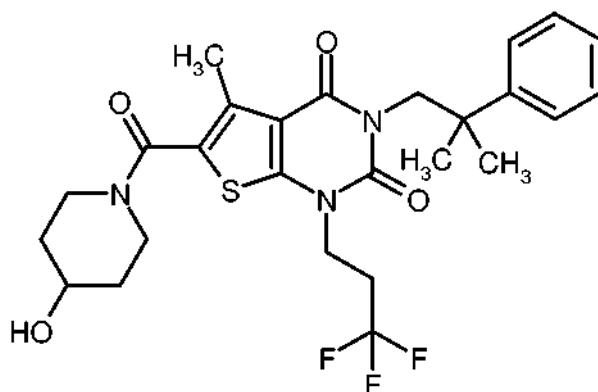
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 54 mg (0,094 mmol) del compuesto del Ejemplo 73A 38 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,26-7,19 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,63-2,52 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,31 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 50

10 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-metil-2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



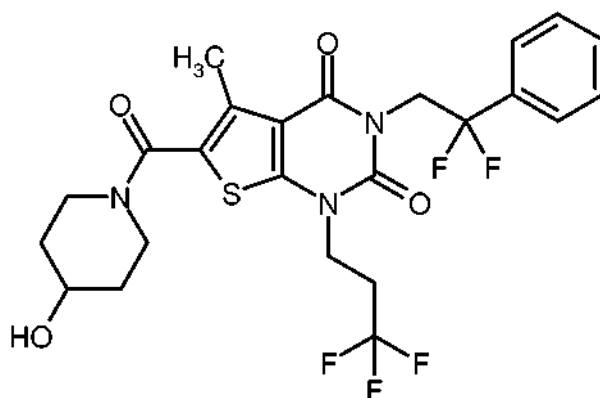
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 96 mg (0,166 mmol) del compuesto del Ejemplo 74A 68 mg (76 % de valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,43 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,11-4,04 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 538$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51

20 3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



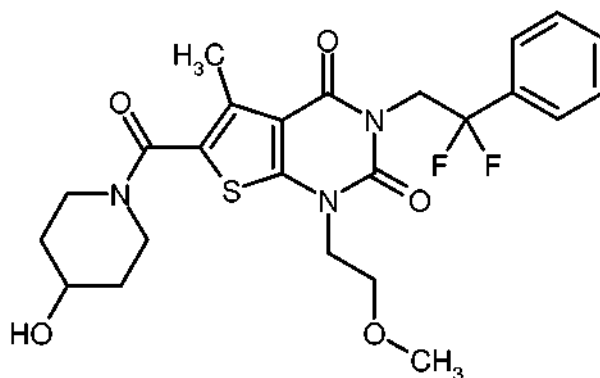
5 Una solución de 80 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A en 2,5 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 21 mg (0,208 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 39 μ l (0,225 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0,208 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 88 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,57-7,49 (m, 5H), 4,80 (ancho, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,82-2,72 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,98 min, m/z = 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52

3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



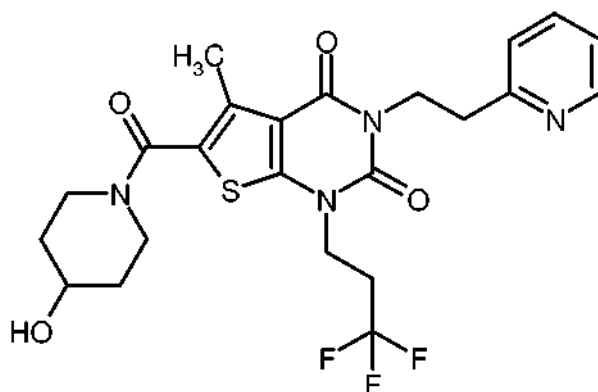
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 23 mg (0,226 mmol) de 4-hidroxipiperidina 90 mg (94 % de valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,57-7,50 (m, 5H), 4,80 (d, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,40-1,32 (m, 2H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,90 min, m/z = 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 53

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-2-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 110 mg (0,199 mmol) del compuesto del Ejemplo 75A 35 mg (33 % del valor teórico, pureza del 96 %) del compuesto del título. Adicionalmente el procedimiento que se ha descrito anteriormente se disolvió en este caso el producto después de la HPLC preparativa de nuevo en algo de metanol y se pasó a través de un cartucho de hidrogenocarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol) para pasarlo de la sal de ácido fórmico a la base libre.

5

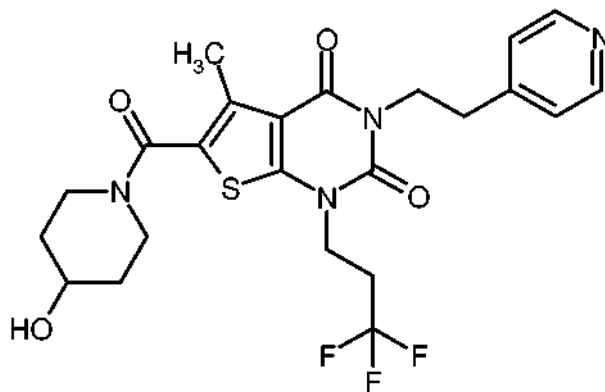
10

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,47 (d, 1H), 7,71 (dt, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,11 (t, 1H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,63 min, m/z = 511 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



15

De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 54 mg (0,098 mmol) del compuesto del Ejemplo 76A 24 mg (43 % del valor teórico, pureza del 90 %) del compuesto del título.

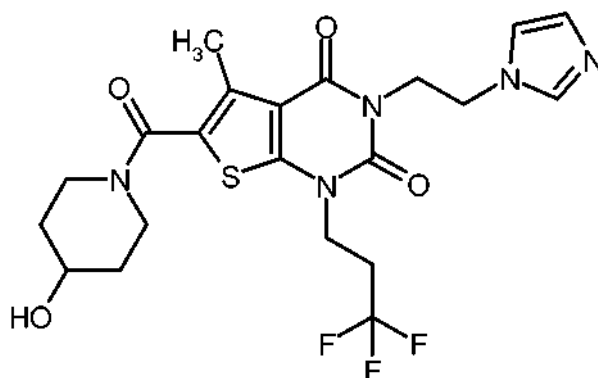
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,47 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,14-4,09 (m, 4H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

20

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,58 min, m/z = 511 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



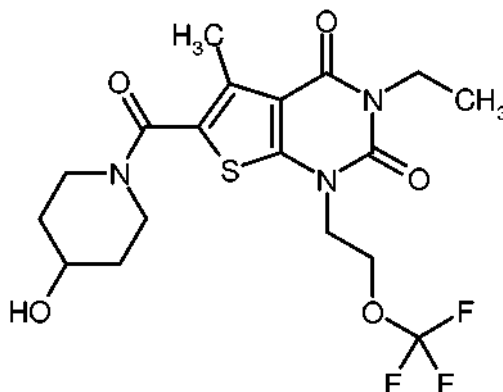
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,185 mmol) del compuesto del Ejemplo 77A, 18 mg (19 % del valor teórico) del compuesto del título. Adicionalmente el procedimiento descrito anteriormente se disolvió en este caso producto después de la HPLC preparativa de nuevo en algo de metanol y se pasó a través de un cartucho de hidrogenocarbonato (Polymerlabs, Stratospheres SPE, PL-HCO₃ MP SPE, capacidad 0,9 mmol) para pasarlo de la sal de ácido fórmico a la base libre.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,56 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,22-4,17 (m, 4H), 4,08 (t, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,49 min, m/z = 500 [M+H]⁺.

Ejemplo 56

3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



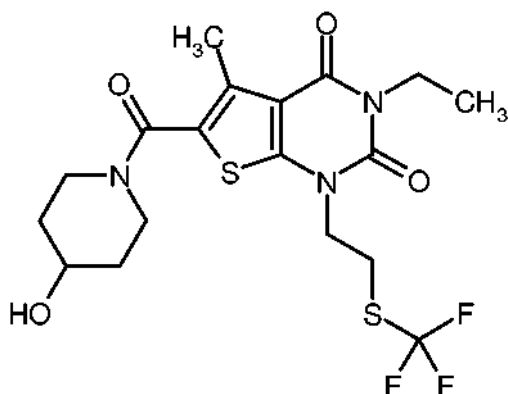
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 59 mg (0,121 mmol) del compuesto del Ejemplo 83A 44 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 2 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 12.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 4,41 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,80-3,71 (m, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,83 min, m/z = 450 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 57

3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-[(trifluorometil)sulfanil]etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



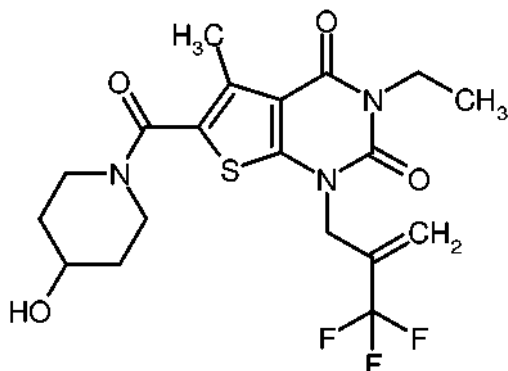
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 67 mg (0,133 mmol) del compuesto del Ejemplo 84A 47 mg (76 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 2 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 12.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,16 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,37 (t, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,90$ min, $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 58

- 10 3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometil)prop-2-en-1-il]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



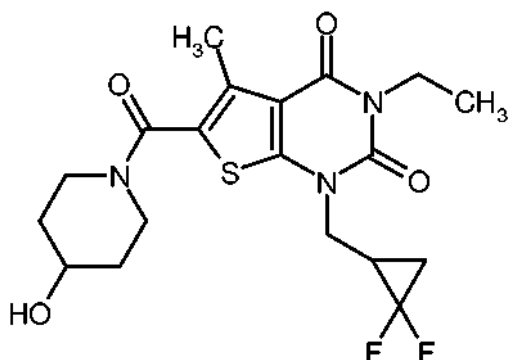
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 69 mg (0,142 mmol) del compuesto del Ejemplo 85A 49 mg (78 % del valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 2 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 14.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,02 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (cuart, 2H), 3,80-3,70 (m, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 446$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59

- 20 1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)



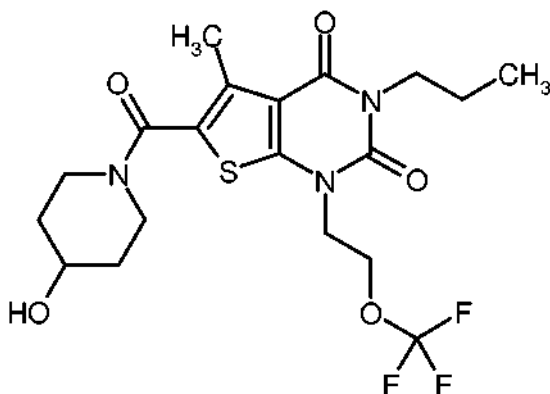
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 62 mg (0,132 mmol) del compuesto del Ejemplo 86A 57 mg (100 % de valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 2 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 14.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,15 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,81-3,70 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,80$ min, $m/z = 428$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 60

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



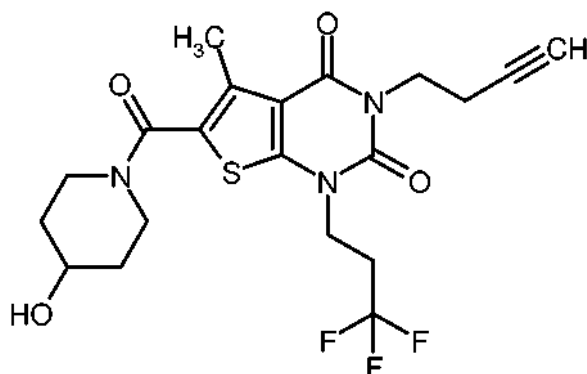
- 10 Una solución de 100 mg (0,263 mmol) del compuesto del Ejemplo 102A en 3 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 32 mg (0,316 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 60 μl (0,342 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 120 mg (0,316 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las
- 15 fracciones de producto se combinaron y se concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 101 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,79 (d, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,80-3,70 (m, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,88$ min, $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 61

3-(but-3-in-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



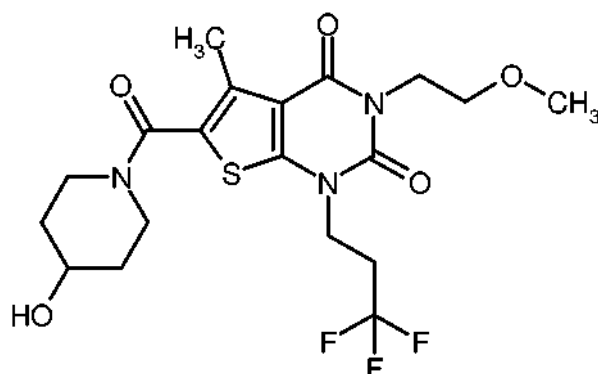
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 81 mg (0,162 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A 48 mg (64 % del teórico valor) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,88 (t, 1H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,51-2,44 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,38 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,83$ min, $m/z = 458$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62

10 6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxietil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



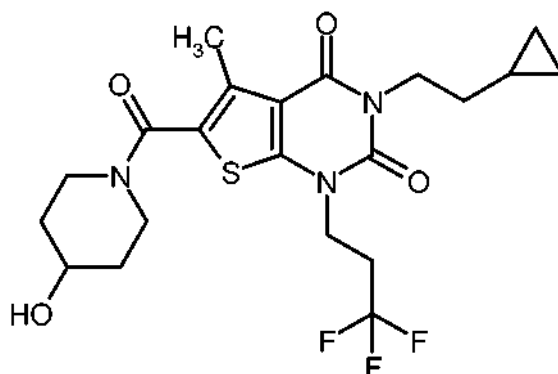
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 88 mg (0,174 mmol) del compuesto del Ejemplo 79A 40 mg (49 % del valor teórico) del compuesto del título. El producto obtenido después de la HPLC preparativa se agitó en este caso de nuevo con pentano.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,77$ min, $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63

20 3-(2-ciclopropyletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



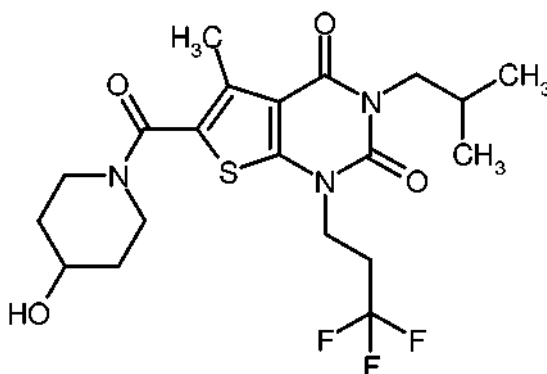
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 50 mg (0,097 mmol) del compuesto del Ejemplo 80A 37 mg (80 % de valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,44 (cuart, 2H), 1,39-1,30 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,41-0,37 (m, 2H), 0,01 (m, 2H, sustancialmente cubierto por la señal de TMS).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,95$ min, $m/z = 474$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



10

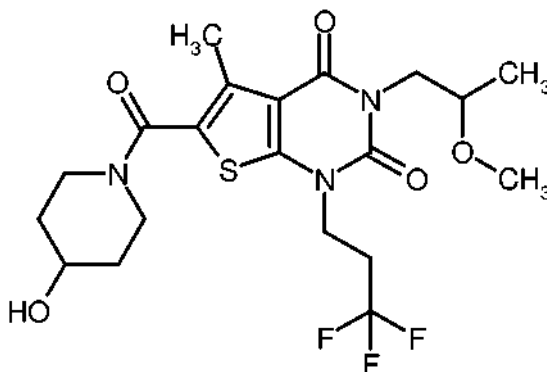
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 87 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 81A 65 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,82-3,70 (m, 5H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,86 (d, 6H).

15 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 462$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 65

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxipropil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)



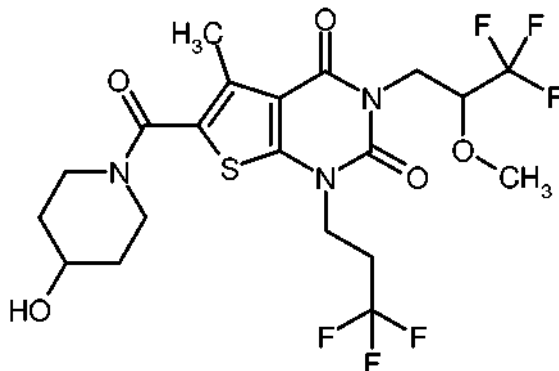
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 50 mg (0,096 mmol) del compuesto del Ejemplo 82A 26 mg (51 % del valor teórico, pureza del 90 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 4H), 3,64 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,06 (d, 3H).

5 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,81$ min, $m/z = 478$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 66

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Racemato*)



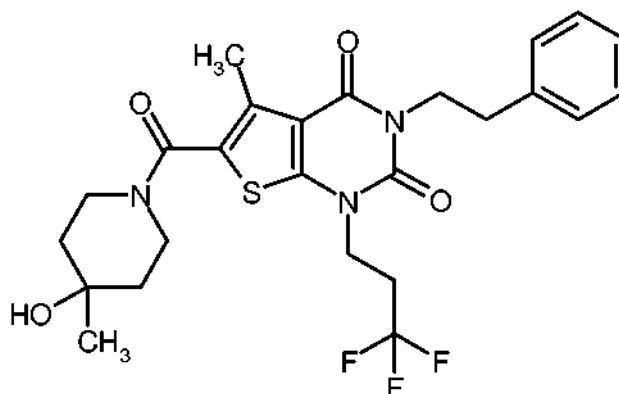
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 140 mg (0,312 mmol) del compuesto del Ejemplo 103A y 38 mg (0,375 mmol) de 4 hidroxipiperidina 162 mg (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,29-4,14 (m, 4H), 4,05 (dd, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H).

15 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 532$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 67

6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



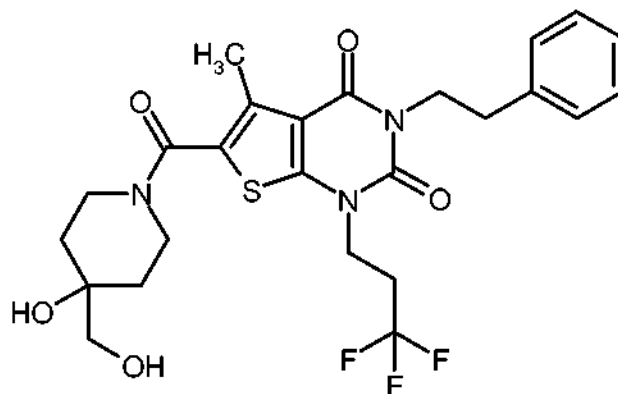
20 Una solución de 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A en 2 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 26 mg (0,225 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 43 μl (0,244 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 86 mg (0,225 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 6). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 79 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33-7,29 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,47 (ancho, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,79-3,65 (m, ancho, 2H), 3,37-3,29 (m, ancho, 2H, sustancialmente cubierto por la señal de agua), 2,83 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,54-1,41 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,07$ min, $m/z = 524$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



5

Una solución de 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A en 2 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 38 mg (0,225 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/paso 1 (clorhidrato)], 43 μ l (0,244 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 86 mg (0,225 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 11). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 84 mg (83% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,32-7,21 (m, 5H, sustancialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 4,21 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,05 (ancho, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,86 (t, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H, sustancialmente cubierto por la señal de).

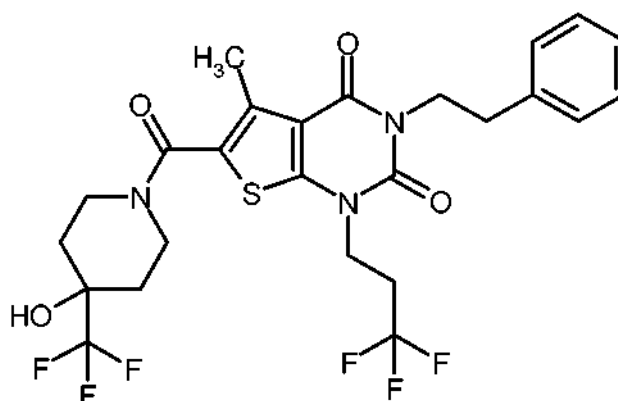
15

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 540$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

6-[[4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona

20



25

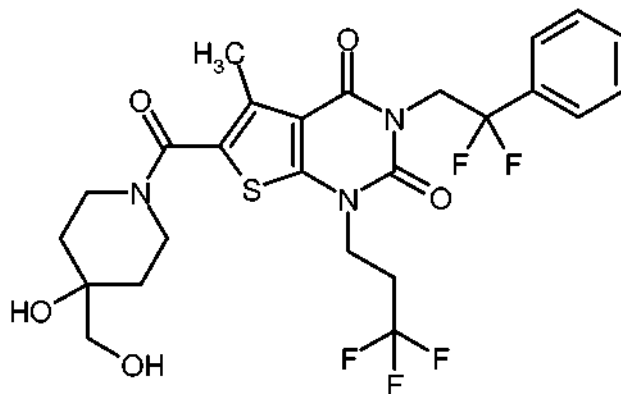
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 43A y 46 mg (0,225 mmol) de 4-(trifluorometil)-piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103002-A2, producto intermedio 1] 90 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título. Para la HPLC preparativa se usó en este caso el Procedimiento 6.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,00 (ancho, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,77-1,61 (m, 4H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 577$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



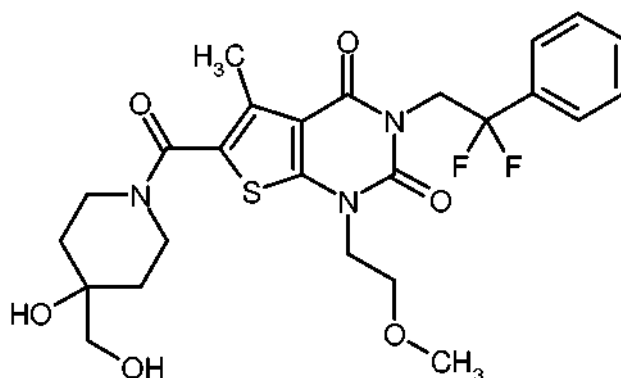
- 5 Una solución de 80 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A en 2,5 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 35 mg (0,208 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)], 75 μ l (0,433 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0,208 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 73 mg (69 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,57-7,50 (m, 5H), 4,62 (t, 2H), 4,39 (ancho, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,92-3,78 (m, ancho, 2H), 3,34-3,24 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,21 (s, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 576$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 71

3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



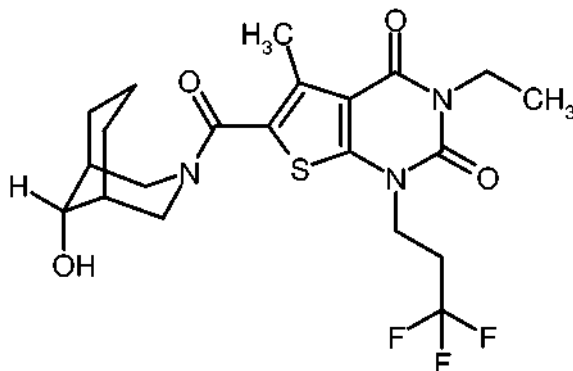
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 38 mg (0,226 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib., por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 75 mg (74 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,56-7,51 (m, 5H), 4,62 (t, 2H), 4,36 (ancho, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,91-3,77 (m, ancho, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,25 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,86$ min, $m/z = 538$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 72

3-etil-6-[(9-hidroxi-3-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (α -Epímero)



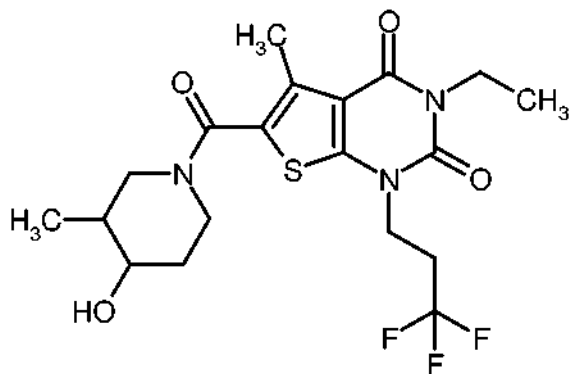
5 Una solución de 100 mg (0,285 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A en 3 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 48 mg (0,343 mmol) de 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol [mezcla epimérica, disponible en el mercado; Bib., por ejemplo: A. I. Moskalenko, V. I. Boev, Russ. J. Org. Chem. 2010, 46 (10), 1527-1533 (como clorhidrato)], 114 μ l (0,657 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 130 mg (0,343 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA se separó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Se obtuvieron dos fracciones: 36 mg (26 % del valor teórico) del compuesto del título (α -epímero, tal como se representa) y 41 mg (29 % del valor teórico) del correspondiente β -epímero. La asignación se realizó de forma análoga a la bibliografía que se ha citado anteriormente a través del desplazamiento químico de los protones de CH_2OH epiméricos (α : 3,81 ppm, β : 3,62 ppm, en DMSO-d_6).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ /ppm): 4,89 (d, 1H), 4,70-3,60 (muy ancho, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,50-3,00 (muy ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 9, IENpos): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 474$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 73

20 3-etil-6-[(4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (par de Enantiómeros 1)



25 Una suspensión de 190 mg (0,427 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 112A en 20 ml de metanol se mezcló con 16 mg (0,427 mmol) de borohidruro sódico y se agitó durante 2 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el rotavapor a excepción de un pequeño volumen residual. Este residuo se prepurificó entonces mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5) de forma general, de tal manera que se aislaron conjuntamente los cuatro estereoisómeros del producto diana (185 mg). La separación de los estereoisómeros se realizó a continuación mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 7:3; Caudal: 15 ml/min; temperatura: 25 $^\circ\text{C}$; detección: 220 nm]. Para esto la mezcla de estereoisómeros obtenida (185 mg) se disolvió en 3 ml de etanol y se puso en 10 porciones sobre la columna. Así se consiguió una separación en los dos pares de enantioméricos diastereoméricos. Después de la concentración de las respectivas fracciones de producto y el secado con alto vacío se obtuvieron 37 mg (18 % del teórico valor) del compuesto del título (par de enantiómeros 1) y 62 mg (30 % del teórico valor) del par de enantiómeros 2 diastereomérico. Los tiempos de retención (R_t) en una columna de HPLC analítica en fase quiral ascendieron a 8,11 y 8:48 min (par de enantiómeros 1) o 9,82 y 10,06 min (par de enantiómeros 2) [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m,

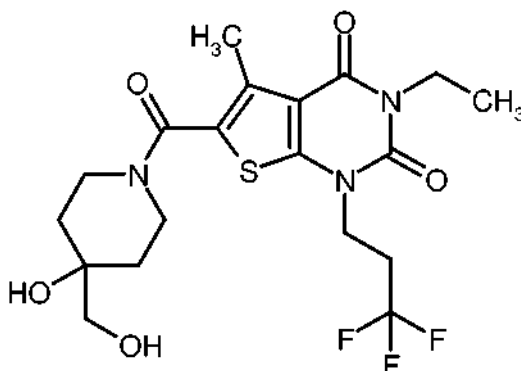
250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/etanol/dietilamina 70:30:0,2; caudal: 1 ml/min; temperatura: 25 °C; detección: 235 nm].

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,72 (ancho, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, ancho, 2H), 3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,17 (dd, 1H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 0,83 (d, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,87$ min, $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 74

3-etil-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



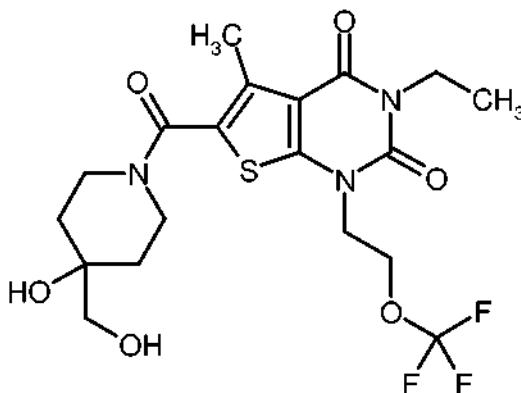
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,285 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 57 mg (0,343 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 88 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título. A partir
15 del procedimiento descrito anteriormente en este caso a la primera HPLC preparativa (según Procedimiento 5) le siguió una segunda purificación por HPLC (según Procedimiento 7).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,65 (t, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,84 (ancho, 2H), 3,27 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,20 (d, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,78$ min, $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 75

3-etil-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



25 Una solución de 100 mg (0,259 mmol, pureza del 95 %) del compuesto del Ejemplo 104A en 1,7 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 52 mg (0,311 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)], 113 ml (0,648 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 118 mg (0,311 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción
30 se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 7). Las fracciones de

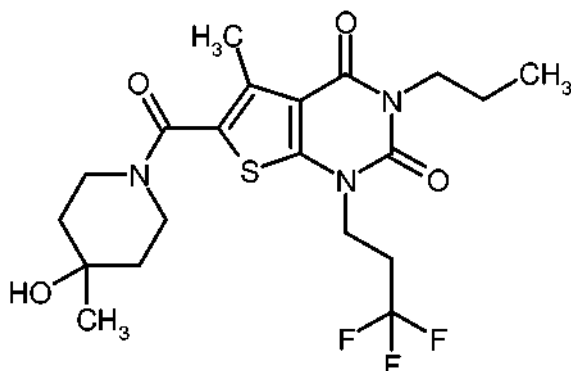
producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 103 mg (82 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,63 (t, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,82 (ancho, 2H), 3,25 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,20 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (dt, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 9, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 76

6-[[4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



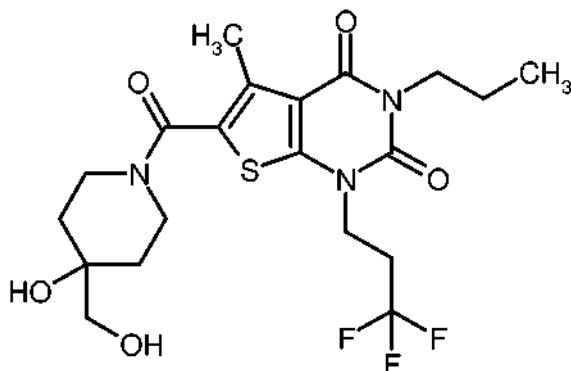
Una solución de 100 mg (0,274 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A en 3 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 38 mg (0,329 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo, J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 62 μl (0,357 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 125 mg (0,329 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 95 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,46 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,72 (ancho, 2H), 3,34 (m, ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,61-1,41 (m, 6H), 1,15 (s, 3H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 462$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 77

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



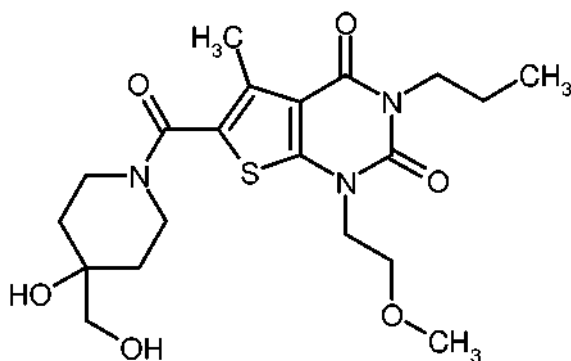
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,274 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 55 mg (0,329 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 116 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,63 (t, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,85 (ancho, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,28 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,21 (d, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,61-1,51 (m, 4H), 1,44-1,37 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,83$ min, $m/z = 478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 78

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-1-(2-metoxietil)-5-metil-3-propiltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



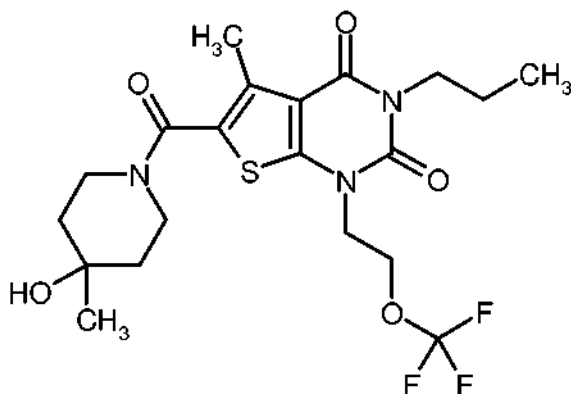
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,306 mmol) del compuesto del Ejemplo 106A y 62 mg (0,368 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 76 mg (56 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento descrito anteriormente, en este caso la primera HPLC preparativa (según el Procedimiento 5) le siguió una segunda purificación por HPLC (según Procedimiento 7).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,63 (t, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,85 (ancho, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,26 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,24 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,61-1,50 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,70$ min, $m/z = 440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 79

20 6-[[4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



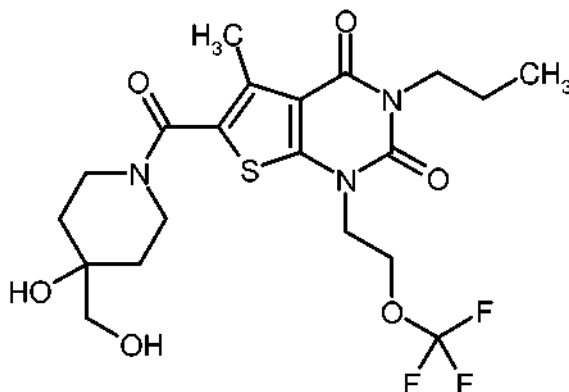
25 Una solución de 100 mg (0,263 mmol) del compuesto del Ejemplo 102A en 3 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 36 mg (0,316 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 59 μl (0,342 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 120 mg (0,316 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 108 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,46 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,71 (ancho, 2H), 3,34 (m, ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,37 (s, 3H), 1,62-1,40 (m, 6H), 1,15 (s, 3H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 478$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



5

Una solución de 100 mg (0,263 mmol) del compuesto del Ejemplo 102A en 3 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 53 mg (0,316 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)], 114 μ l (0,657 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 120 mg (0,316 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 78 mg (60 % del valor teórico) del compuesto del título.

10

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,63 (t, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,82 (ancho, 2H), 3,27 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,20 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 4H), 1,43-1,37 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

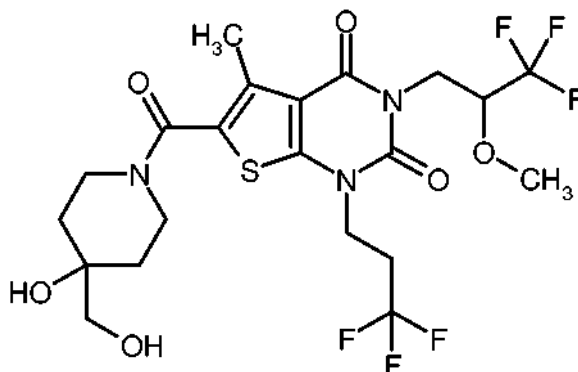
15

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*Racemato*)

20



25

De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 140 mg (0,312 mmol) del compuesto de Ejemplo 103A y 63 mg (0,375 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 140 μ g (79 % del valor teórico) del compuesto del título

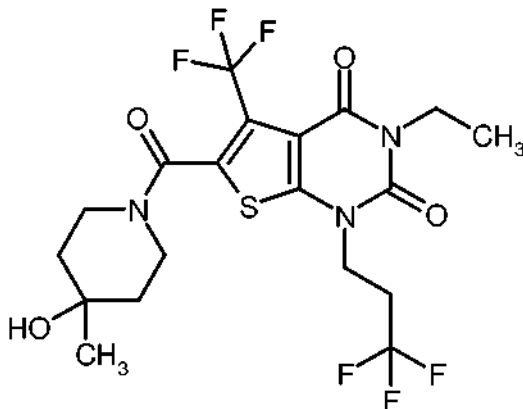
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,64 (t, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,29-4,14 (m, 4H), 4,05 (dd, 1H), 3,85 (ancho, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,28 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,21 (d, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,56 (dt, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,87$ min, $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

30

Ejemplo 82

3-etil-6-[[4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



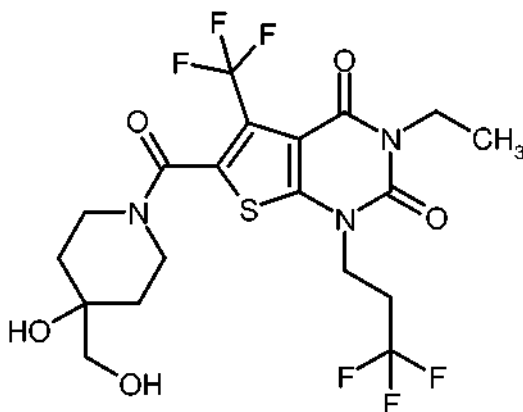
- 5 Una solución de 100 mg (0,247 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A en 2 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 31 mg (0,272 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 56 μ l (0,322 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 113 mg (0,297 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 96 mg (75 % del valor teórico, pureza del 97 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,38 (m, ancho, 1H), 4,24-4,06 (m, 2H), 4,09 (cuart, 2H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,91$ min, $m/z = 502$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Ejemplo 83

3-etil-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-(trifluorometil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



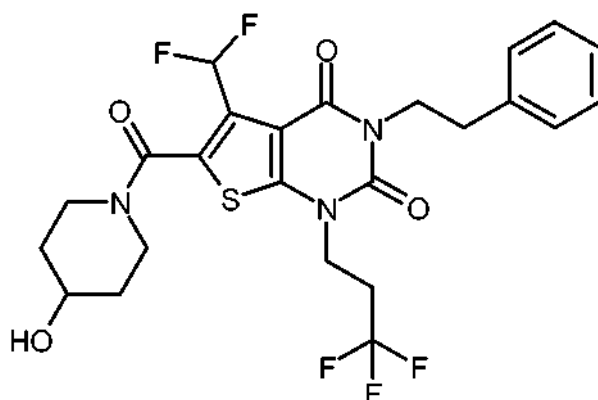
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,247 mmol) del compuesto del Ejemplo 56A y 46 mg (0,272 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 79 mg (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 4,23 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,60-1,32 (m, 4H), 1,13 (t, 3H).

- 25 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 518$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 84

5-(difluorometil)-6-[[4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



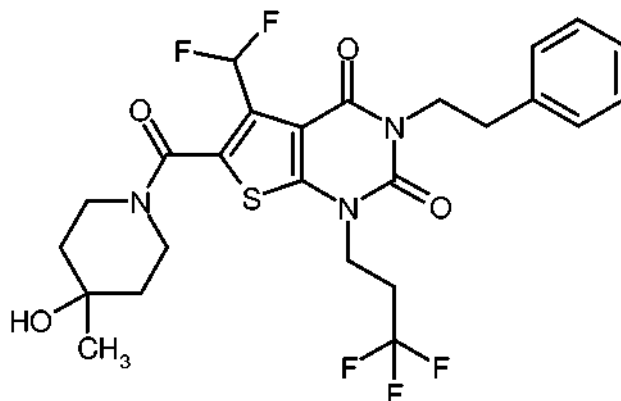
Una solución de 60 mg (0,127 mmol, pureza del 97 %) del compuesto del Ejemplo 57A en 1,9 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 17 mg (0,165 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 29 μ l (0,165 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 58 mg (0,152 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 6). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 60 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,34 (t, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 3H), 4,84 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,96 (ancho, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,49 (ancho, 1H), 3,22 (ancho, 2H), 2,87-2,72 (m, 4H), 1,74 (ancho, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 2, IENpos): $R_t = 2,27$ min, $m/z = 546$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 85

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



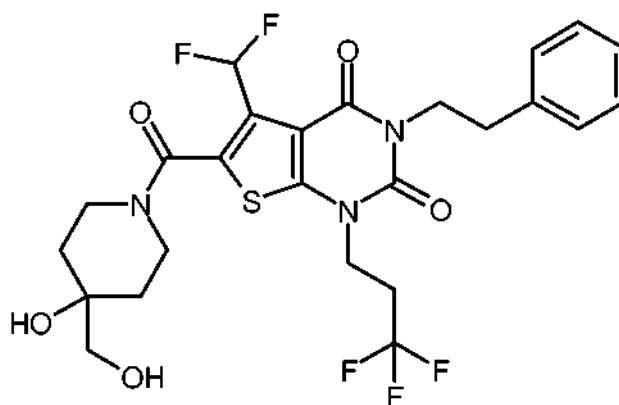
Una solución de 100 mg (0,211 mmol, pureza del 97 %) del compuesto del Ejemplo 57A en 3,2 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 33 mg (0,274 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 48 μ l (0,274 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 96 mg (0,253 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 6). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 102 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33 (t, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 4,48 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,08 (ancho, 1H), 3,37-3,19 (m, ancho, 3H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,89-2,72 (m, 4H), 1,56-1,40 (m, ancho, 4H), 1,15 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,06$ min, $m/z = 560$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 86

5-(difluorometil)-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



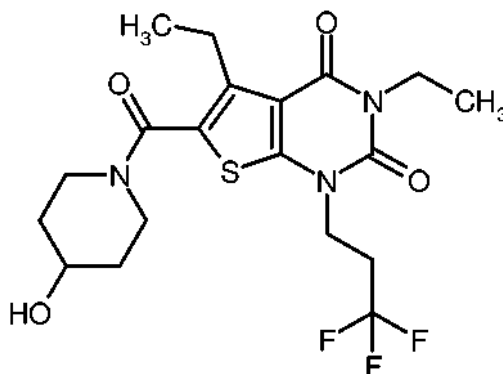
Una solución de 80 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A en 2,5 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 31 mg (0,225 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)], 39 μ l (0,225 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0,208 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 6). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron, y el residuo se secó a alto vacío. Después de la agitación con una mezcla de 10 ml de pentano y 1 ml de éter de diisopropilo durante 20 min a TA, aspiración y nuevo secado con alto vacío se obtuvieron 55 mg (55 % del valor teórico, pureza del 96 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33 (t, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 4,67 (t, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,22 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,39 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,20 (d, 2H), 3,10 (ancho, 1H), 2,88-2,73 (m, 4H), 1,54 (dt, 2H), 1,51-1,31 (ancho, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,96 min, m/z = 576 [M+H] $^+$.

15 Ejemplo 87

3,5-dietil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



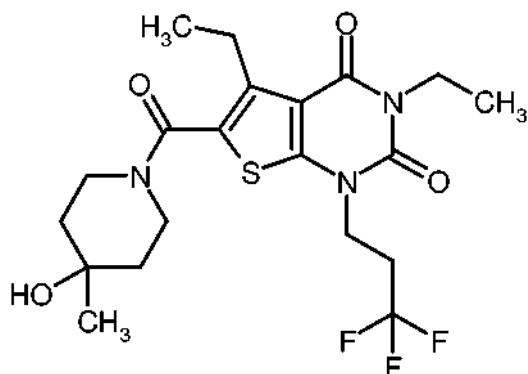
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,220 mmol) del compuesto de Ejemplo 111A y 24 mg (0,242 mmol) de 4-hidroxipiperidina 96 mg (97 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,80 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,86 min, m/z = 448 [M+H] $^+$.

Ejemplo 88

25 3,5-dietil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



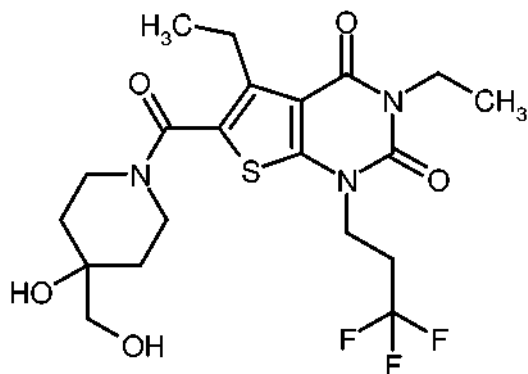
Una solución de 80 mg (0,220 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A en 2 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 28 mg (0,242 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 96 μ l (0,549 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 100 mg (0,263 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 96 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,47 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,93 (cuart, 2H), 3,72 (ancho, 2H), 3,37-3,28 (m, ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,86-2,74 (m, 4H), 1,53-1,39 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,11 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,91 min, m/z = 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 89

3,5-dietil-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



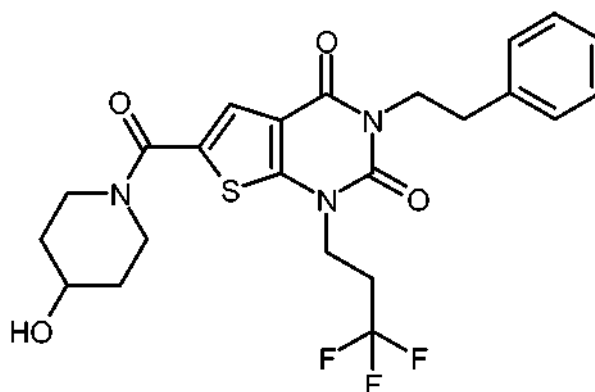
Una solución de 80 mg (0,220 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A en 2 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 40 mg (0,242 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)], 96 μ l (0,549 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 100 mg (0,263 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 89 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,64 (t, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,85 (ancho, 2H), 3,30-3,21 (m, ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,21 (d, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 1,54 (dt, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,80 min, m/z = 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 90

6-[[4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



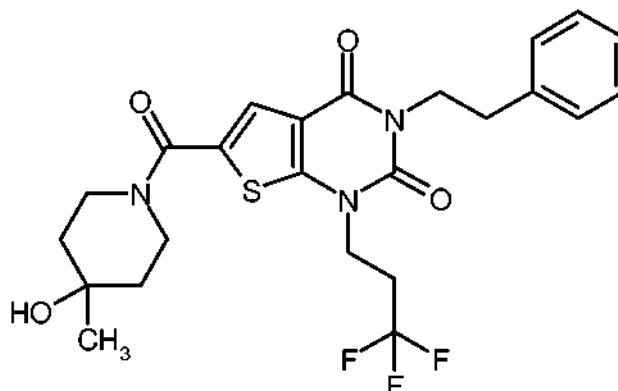
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 85 mg (0,196 mmol, pureza del 96 %) del compuesto del Ejemplo 58A y 22 mg (0,215 mmol) de 4-hidroxipiperidina 79 mg (81 % del valor teórico) el compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,55 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,39 (ancho, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91

6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



10

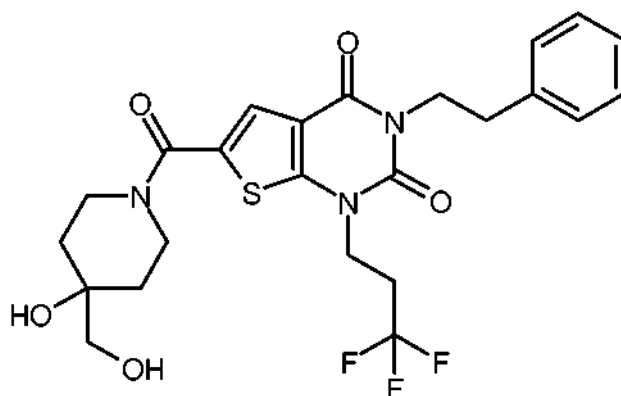
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 85 mg (0,196 mmol, pureza del 96 %) del compuesto del Ejemplo 58A y 22 mg (0,215 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo, J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 44 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,55 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,42 (ancho, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,02$ min, $m/z = 510$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92

- 20 6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



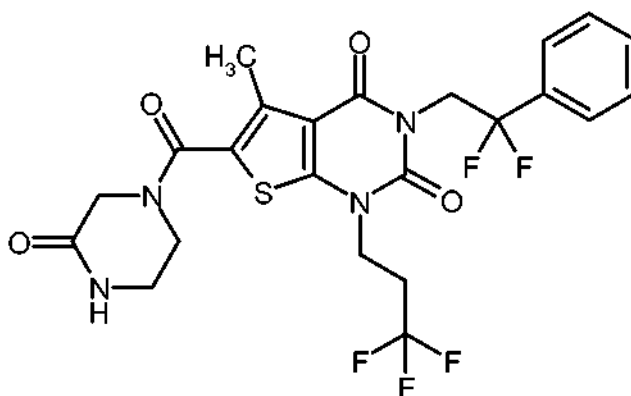
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 85 mg (0,196 mmol, pureza del 96 %) del compuesto de Ejemplo 58A y 36 mg (0,215 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 86 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7,52 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H, parcialmente cubierto por la señal de CHCl_3), 4,29 (ancho, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,50 (ancho, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,21 (ancho, 1H), 1,94 (ancho, 1H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,61 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 93

3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



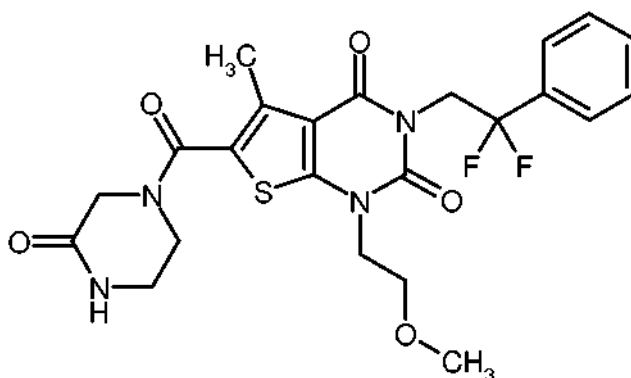
15 Una solución de 80 mg (0,173 mmol) del compuesto del Ejemplo 100A en 2,5 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 21 mg (0,208 mmol) de 2-oxopiperazina, 39 μl (0,225 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 79 mg (0,208 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 5). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 80 mg (84 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 8,16 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 5H), 4,63 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 545$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 94

25 3-(2,2-difluoro-2-feniletíl)-1-(2-metoxietil)-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



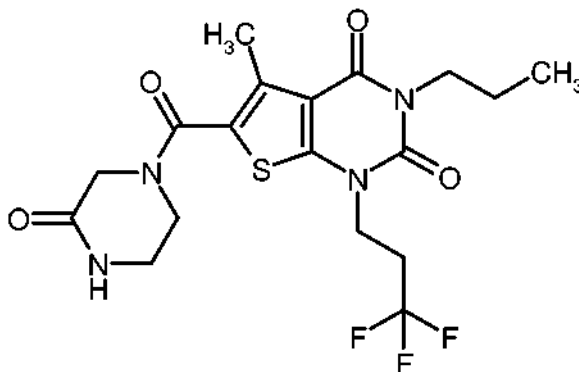
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,188 mmol) del compuesto del Ejemplo 101A y 23 mg (0,226 mmol) de 2-oxopiperazina 33 mg (32 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título. El producto en este caso se purificó mediante doble HPLC preparativa (en cada caso Procedimiento 5) y finalmente mediante agitación con pentano.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,13 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 5H), 4,63 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,83$ min, $m/z = 507$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 95

10 5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



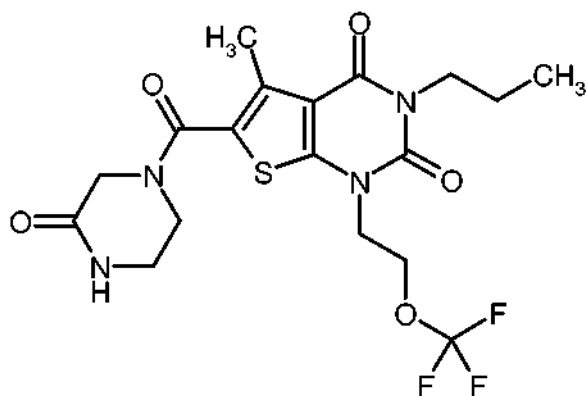
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,274 mmol) del compuesto del Ejemplo 105A y 33 mg (0,329 mmol) de 2-oxopiperazina 106 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,13 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,57 (sext, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 447$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 96

5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



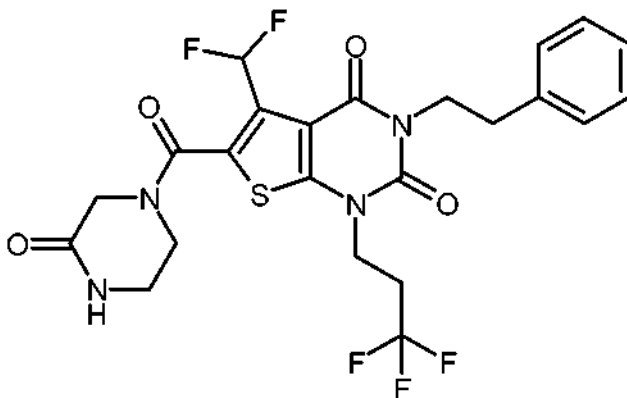
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,263 mmol) del compuesto del Ejemplo 102A y 32 mg (0,316 mmol) de 2-oxopiperazina 78 mg (64 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,13 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,57 (sext, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,83$ min, $m/z = 463$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 97

- 10 5-(difluorometil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletíl)-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



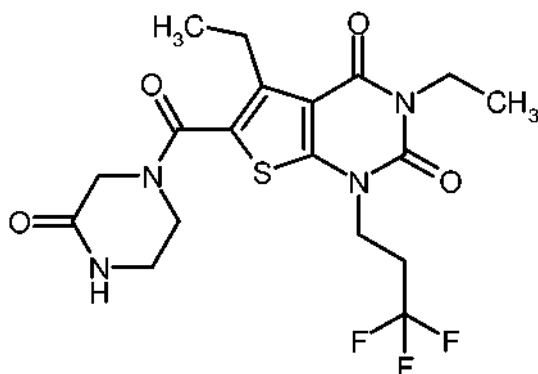
- 15 Una solución de 100 mg (0,216 mmol) del compuesto del Ejemplo 57A en 3,1 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 28 mg (0,281 mmol) de 2-oxopiperazina, 49 μl (0,281 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 99 mg (0,260 mmol) de HATU. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes (Procedimiento 6). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Después de la agitación con una mezcla de 10 ml de pentano y 1 ml de éter de diisopropilo durante 20 min a TA, aspiración y nuevo secado con alto vacío se obtuvieron 78 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,18 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,90 (ancho, 1H), 3,77 (ancho, 1H), 3,52 (ancho, 2H), 3,22 (ancho, 2H), 2,86-2,71 (m, 4H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 545$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 98

3,5-dietil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



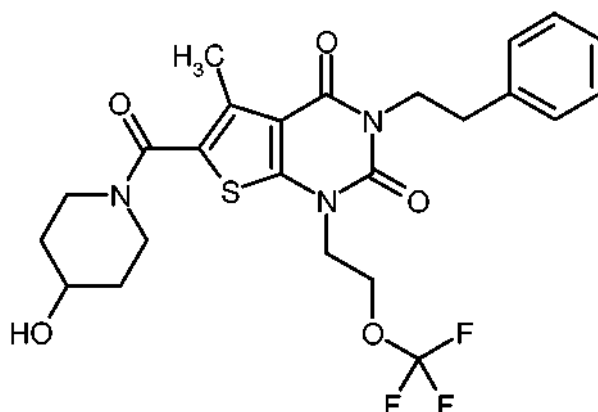
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51, se obtuvieron de 80 mg (0,220 mmol) del compuesto de Ejemplo 111A y 24 mg (0,242 mmol) de 2-oxopiperazina 93 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,14 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,93 (cuart, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 1,13 (t, 3H), 1,11 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,79$ min, $m/z = 447$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 99

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletíl)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



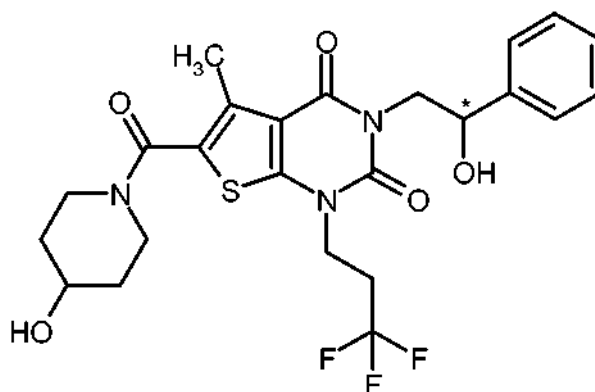
10 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 65 mg (0,147 mmol) del compuesto de Ejemplo 118A y 17 mg (0,162 mmol) de 4-hidroxipiperidina 72 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,80-3,71 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 100

3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 1*)



De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 50 mg (0,088 mmol) del compuesto del Ejemplo 125A 18 mg (38 % del valor teórico) del compuesto del título.

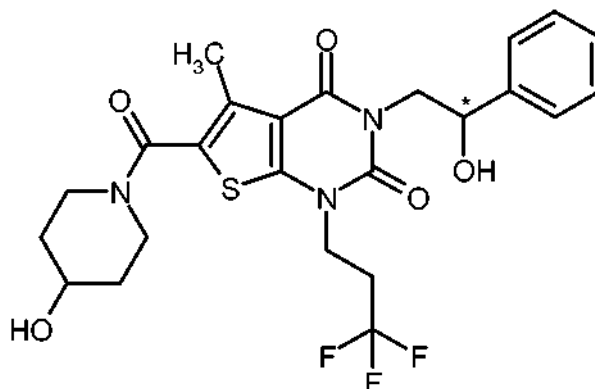
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,37-7,31 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,31-3,21 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,86$ min, $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 $^\circ\text{C}$; detección: 220 nm]: $R_t = 6,65$ min; 98 % de ee.

10 Ejemplo 101

3-(2-hidroxi-2-feniletíl)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 2*)



- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 50 mg (0,088 mmol) del compuesto del Ejemplo 126A 13 mg (29 % del valor teórico) del compuesto del título.

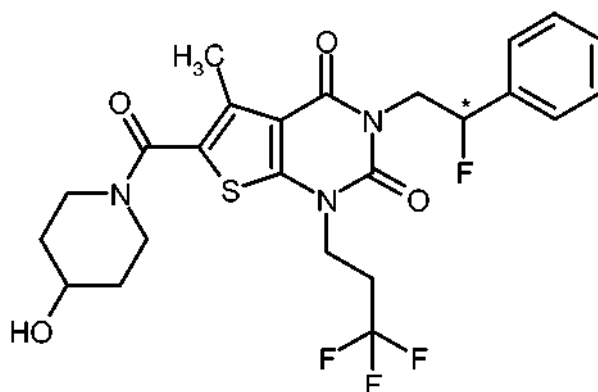
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,38-7,32 (m, 4H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,31-3,21 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,86$ min, $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 1:1; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 $^\circ\text{C}$; detección: 220 nm]: $R_t = 4,98$ min; > 99 % de ee.

Ejemplo 102

3-(2-fluoro-2-feniletíl)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 1*)



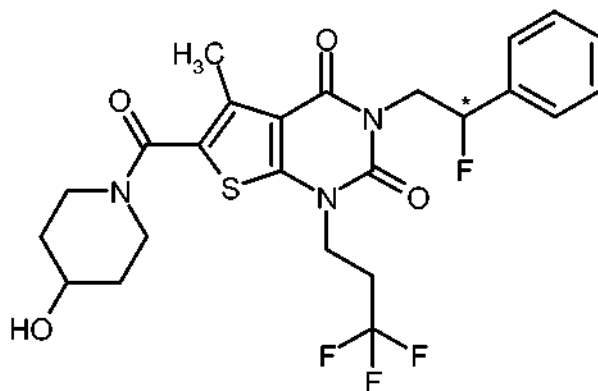
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 75 mg (0,133 mmol) del compuesto del Ejemplo 127A 57 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 30 min.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,49-7,40 (m, 5H), 5,77 (ddd, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,00 (ddd, 1H), 3,83-3,72 (m, 3H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 103

- 10 3-(2-fluoro-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 2*)



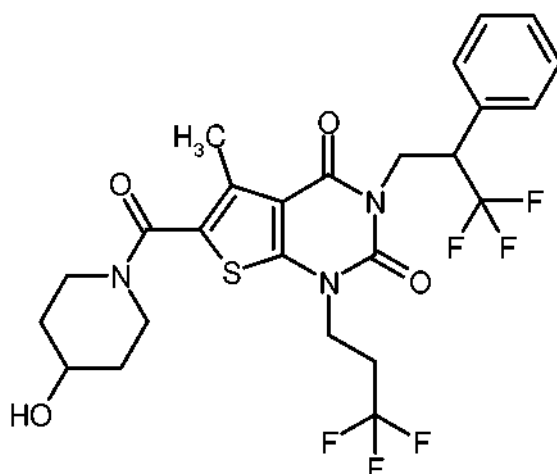
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 58 mg (0,102 mmol) del compuesto del Ejemplo 128A 41 mg (76 % de valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 30 min.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,49-7,40 (m, 5H), 5,77 (ddd, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,99 (ddd, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,98$ min, $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 **Ejemplo 104**

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-fenilpropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Racemato*)



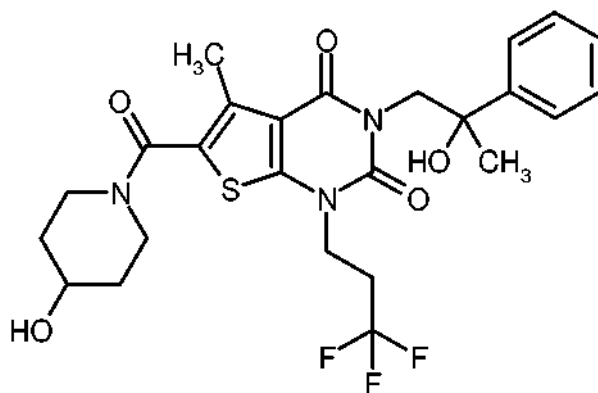
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 25 mg (0,040 mmol) del compuesto del Ejemplo 122A 20 mg (81 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,37-7,31 (m, 5H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,51 (ancho, 1H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 578$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 105

10 3-(2-hidroxi-2-fenilpropil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Racemato*)



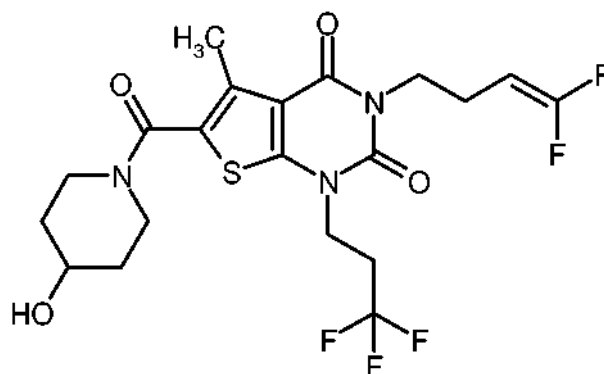
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 67 mg (0,115 mmol) del compuesto del Ejemplo 129A 17 mg (27 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7,48 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,18 (cuart, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,93$ min, $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 106

20 3-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



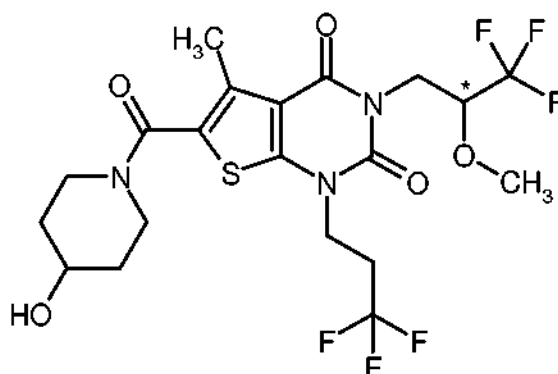
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 43 se obtuvieron a partir de 90 mg (0,167 mmol) del compuesto del Ejemplo 123A 66 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,80 (d, 1H), 4,53 (dtd, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,27-3,21 (m, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 107

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 1*)



10 134 mg (0,252 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 66 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y se separaron en 13 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 μm , 250 mm \times 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 65:35; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40 $^\circ\text{C}$; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 32 mg (47 % del valor teórico) del enantiómero 1.

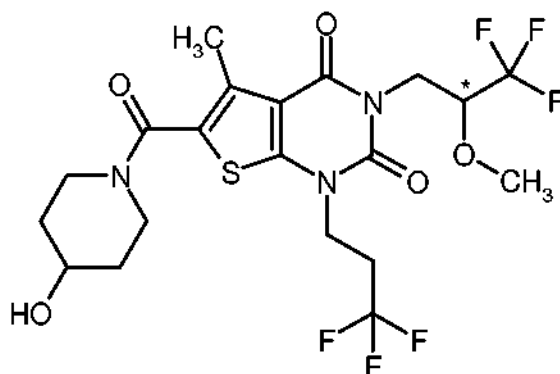
15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,29-4,14 (m, 4H), 4,05 (dd, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 532$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4,5 μm , 250 mm \times 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 60:40; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 $^\circ\text{C}$; detección: 220 nm]: $R_t = 7,47$ min; 99,9 % de ee.

Ejemplo 108

6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 2*)



134 mg (0,252 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 66 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y se separaron en 13 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 μ m, 250 mm \times 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 65:35; caudal: 15 ml/min; temperatura: 40 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 53 mg (79 % del valor teórico) del enantiómero 2.

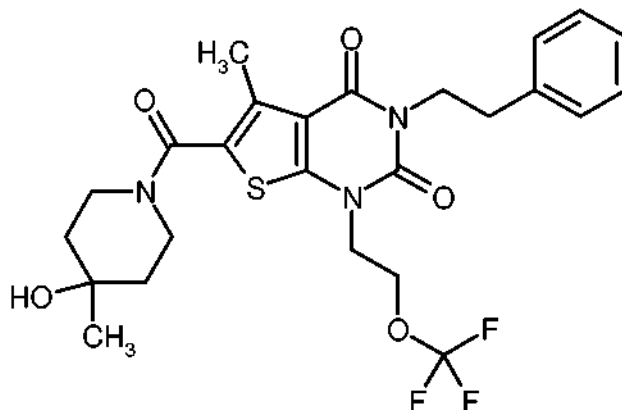
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,81 (d, 1H), 4,29-4,14 (m, 4H), 4,05 (dd, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,92 min, m/z = 532 [M+H] $^+$.

HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4,5 μ m, 250 mm \times 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 60:40; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 9,67 min; 99,9 % de ee.

Ejemplo 109

6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-3-(2-feniletíl)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



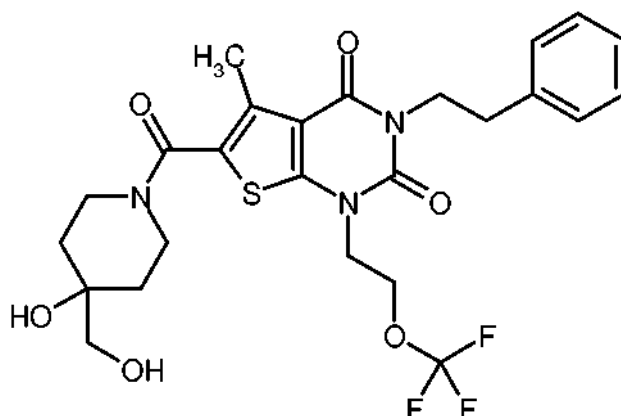
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 65 mg (0,147 mmol) del compuesto del Ejemplo 118A y 19 mg (0,162 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo, J.M. McManus y col., J. Med. Chem., 1965, 8 (6), 766-776] 65 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,46 (s, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,76-3,65 (ancho, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,54-1,40 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,10 min, m/z = 540 [M+H] $^+$.

Ejemplo 110

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-(2-feniletíl)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



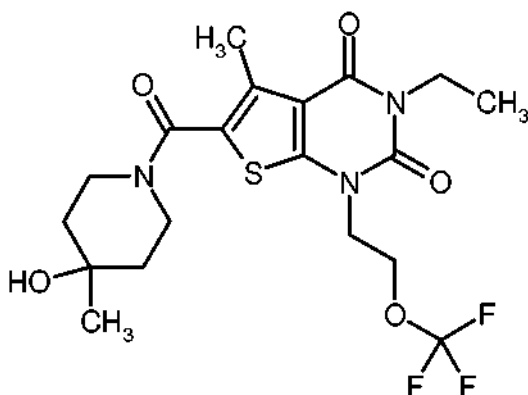
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51, se obtuvieron a partir de 65 mg (0,147 mmol) del compuesto del Ejemplo 118A y 27 mg (0,162 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 73 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,63 (t, 1H), 4,39 (t, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,89-3,77 (ancho, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 3,21 (d, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 556$ [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 111

3-etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



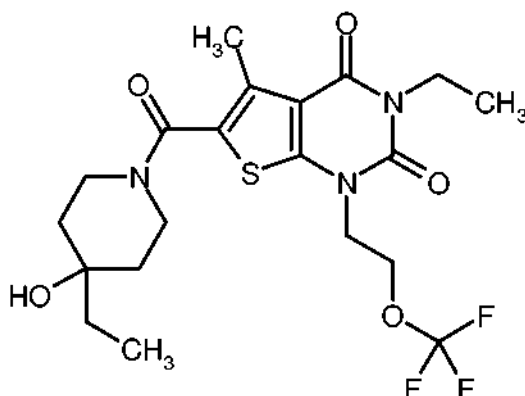
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,273 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A y 38 mg (0,328 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776] 98 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 1 h.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,45 (s, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,75-3,65 (ancho, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,37 (s, 3H), 1,53-1,40 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,88$ min, $m/z = 464$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 112

3-etil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5

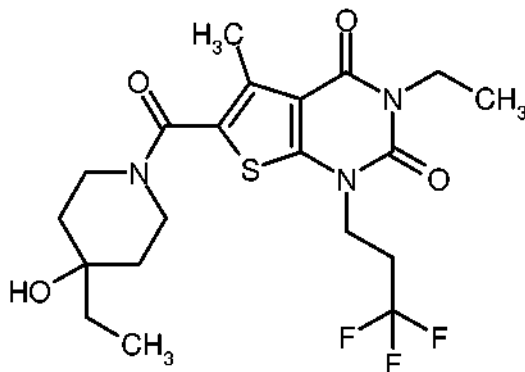
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,218 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A y 44 mg (0,262 mmol) de clorhidrato de 4-etilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento US 2004/0067931-A1, Ejemplo 3.232 (base libre)] 97 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,41 (t, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,82-3,72 (ancho, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,37 (s, 3H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,40 (cuart, 2H), 1,13 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 113

3-etil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



15

De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,228 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 45 mg (0,274 mmol) de clorhidrato de 4-etilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento US 2004/0067931-A1, ejemplo 3.232 (base libre)] 94 mg (89 % del valor teórico) del compuesto del título.

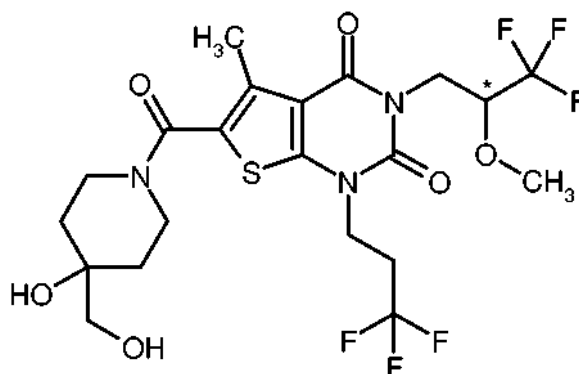
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,26 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,84-3,73 (ancho, 2H), 3,33-3,25 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,41 (cuart, 2H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,13 (t, 3H), 0,84 (t, 3H).

20

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,90$ min, $m/z = 462$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 114

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonyl]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 1*)



120 mg (0,214 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 81 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y se separaron en 13 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 60:40; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 54 mg (86 % del valor teórico, pureza química del 95 %, pureza del > 99 % de ee.) de enantiómero 1. Una purificación posterior a través de HPLC preparativa (Procedimiento 5) proporcionó 44 mg (73 % del valor teórico) del compuesto del título en forma pura.

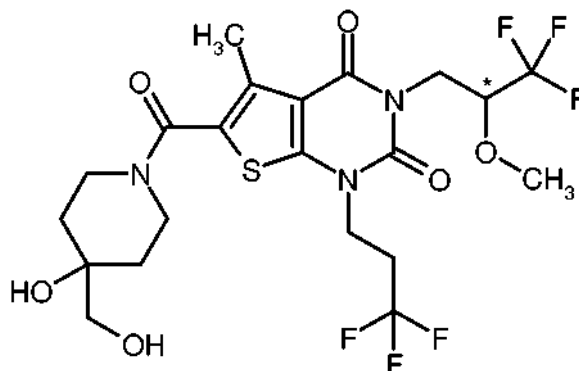
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,46 (dd, 1H), 4,21-3,97 (m, 6H), 3,51 (s, 5H), 3,45 (a, t, 2H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (ancho, 1H), 1,95 (ancho, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,88 min, m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4,5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 60:40; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 220 nm]: R_t = 8,11 min.

15 Ejemplo 115

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 2*)



120 mg (0,214 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 81 se disolvieron en 4 ml de isopropanol y se separaron en 13 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralcel OX-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 60:40; caudal: 15 ml/min; temperatura: 30 °C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado el residuo con alto vacío se obtuvieron 58 mg (92 % del valor teórico, pureza química del 95 %, pureza del 99 % de ee.) del enantiómero 2. Una purificación posterior a través de HPLC preparativa (Procedimiento 5) proporcionó 45 mg (75 % del valor teórico) del compuesto del título en forma pura.

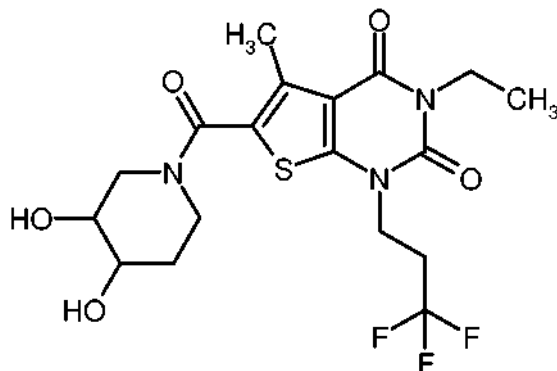
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,46 (dd, 1H), 4,21-3,97 (m, 6H), 3,51 (s, 5H), 3,45 (a, t, 2H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (ancho, 1H), 1,94 (ancho, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,88 min, m/z = 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HPLC analítica quiral [columna: LUX Cellulose 4,5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 60:40; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 220 nm]: R_t = 10,96 min

Ejemplo 116

6-[(3,4-dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona(*Racemato cis*)

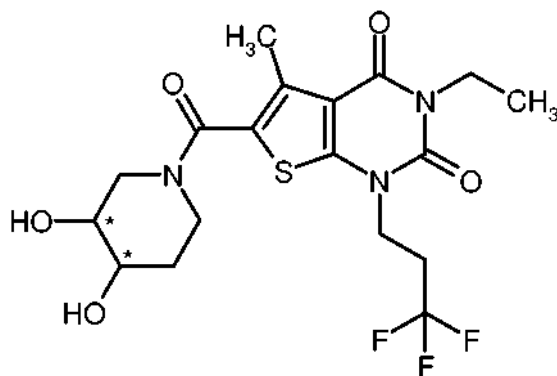


- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 200 mg (0,571 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 105 mg (0,685 mmol) de clorhidrato de *cis*-3,4-dihidroxipiperidina racémico [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: H. H. Jensen y col., *Chemistry Eur. J.* 2002, 8 (5), 1218-1226] 160 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título. La purificación se realizó mediante doble HPLC preparativa según el Procedimiento 5.
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,23-4,11 (m, 2H), 4,07 (cuart, 2H), 3,97 (dt, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,81 (t, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,76$ min, $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 117

- 15 6-[(3,4-dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*Enantiómero cis 1*)

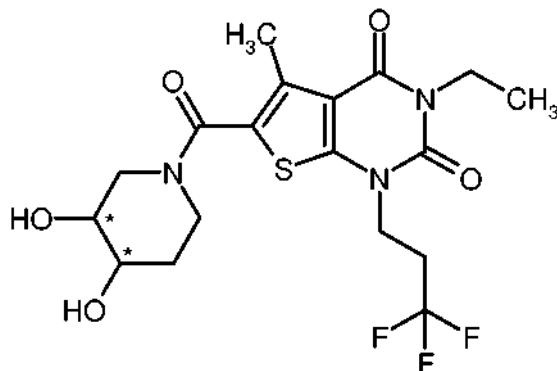


- 149 mg (0,332 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 116 se disolvieron en una mezcla de 1 ml de metanol y 0,5 ml de isopropanol y se separaron en 6 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 20 ml/min; temperatura: 23 $^\circ\text{C}$; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 49 mg (63 % del valor teórico, pureza química del 97 %, pureza del 95 % de ee) del enantiómero 1. La posterior agitación con pentano dio 38 mg (51 % del valor teórico) del compuesto del título en forma pura.
- 20
- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,23-4,11 (m, 2H), 4,07 (cuart, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,81 (t, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (d, 1H), 2,11 (d, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IE-3 3 μm , 50 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 $^\circ\text{C}$; detección: 220 nm]: $R_t = 1,96$ min.

Ejemplo 118

6-[(3,4-dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
(*Enantiómero cis* 2)



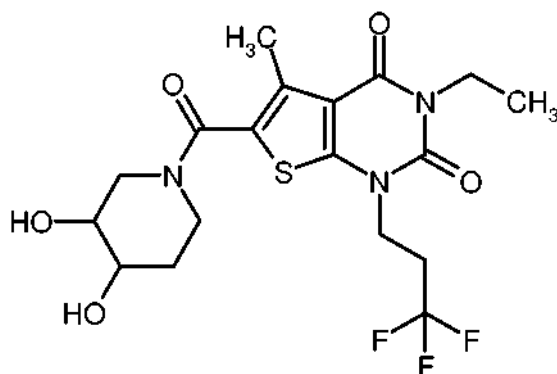
- 5 149 mg (0,332 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 116 se disolvieron en una mezcla de 1 ml de metanol y 0,5 ml de isopropanol y se separaron en 6 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 20 ml/min; temperatura: 23 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 56 mg (74 % del valor teórico, pureza química del 97 %, pureza del 94 % de ee)
- 10 del enantiómero 2. La agitación posterior con pentano dio 50 mg (67 % del valor teórico) del compuesto del título en forma pura.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,23-4,11 (m, 2H), 4,07 (cuart, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,81 (t, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (ancho, 1H), 2,14 (ancho, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

- 15 HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IE-3 3 μ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 1,62 min.

Ejemplo 119

6-[(3,4-dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
(*Racemato trans*)



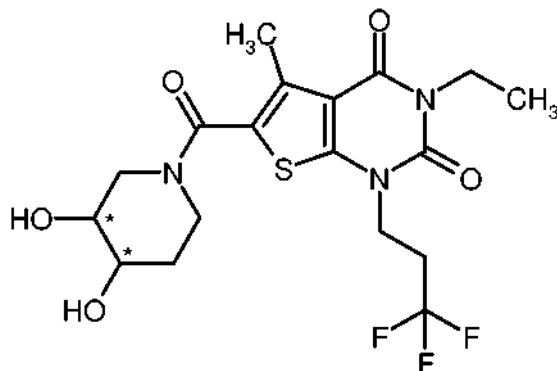
- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 51 se obtuvieron a partir de 200 mg (0,571 mmol) del compuesto del Ejemplo 52A y 105 mg (0,685 mmol) de clorhidrato de trans-3,4-dihidroxipiperidina racémico [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: H. H. Jensen y col., Chemistry Eur. J. 2002, 8 (5), 1218-1226] 161 mg (62 % del valor teórico) del compuesto del título. La purificación se realizó mediante doble HPLC preparativa según el Procedimiento 5.
- 25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,24-4,13 (m, 3H), 4,11-4,02 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,22-3,05 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,26 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,76 min, m/z = 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 120

6-[(3,4-dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
(*Enantiómero trans 1*)



5 Se disolvieron 146 mg (0,325 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 119 en 3 ml de isopropanol y se separaron en 4 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 40:60; caudal: 15 ml/min; temperatura: 35 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 62 mg (84 % del valor teórico) del enantiómero 1

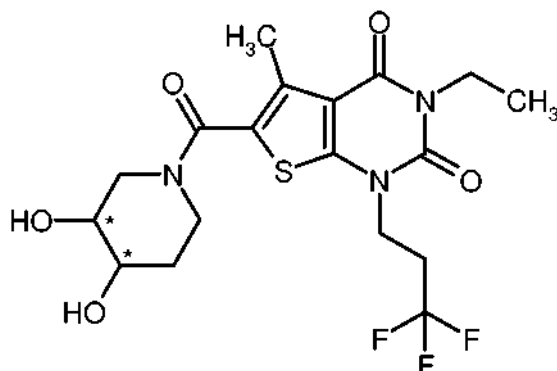
10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,20 (ancho, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (ancho, 1H), 4,07 (cuart, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (ancho, 1H), 2,25 (ancho, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 1,25 (t, 3H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 40 % de isohexano/60 % de isopropanol con 0,2 % de TFA y 1 % de agua; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 6,69 min; > 99 % de ee.

15

Ejemplo 121

6-[(3,4-dihidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-etil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona
(*Enantiómero trans 2*)



20 146 mg (0,325 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 119 se disolvieron en 3 ml de isopropanol y se separaron en 4 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 40:60; caudal: 15 ml/min; temperatura: 35 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío, se obtuvieron 62 mg (84 % del valor teórico) del enantiómero 2.

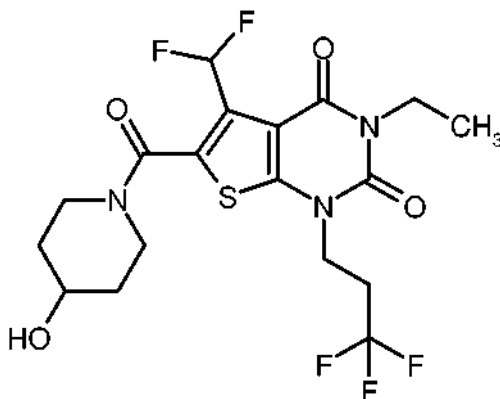
25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 4,20 (ancho, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (ancho, 1H), 4,07 (cuart, 2H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, a, 4H), 2,27 (ancho, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 1,26 (t, 3H).

HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 40 % de isohexano/60 % de isopropanol con 0,2 % de TFA y 1 % de agua; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 $^{\circ}$ C; detección: 220 nm]: R_t = 5,74 min; > 99 % de ee.

30

Ejemplo 122

5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



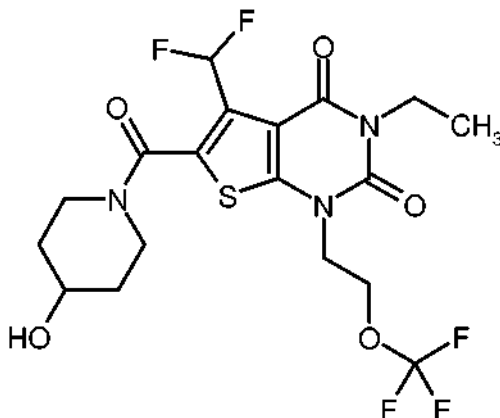
5 Una solución de 80 mg (0,207 mmol) del compuesto del Ejemplo 119A en 3 ml de DMF anhidra se mezclaron sucesivamente con 23 mg (0,228 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 95 mg (0,249 mmol) de HATU y 54 μ l (0,311 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5) en sus componentes. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 86 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33 (t, 1H), 4,81 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,94 (ancho, 1H), 3,92 (cuart, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (ancho, 1H), 3,21 (ancho, 2H), 2,89-2,73 (m, 2H), 1,73 (ancho, 2H), 1,36 (ancho, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,83 min, m/z = 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123

15 5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



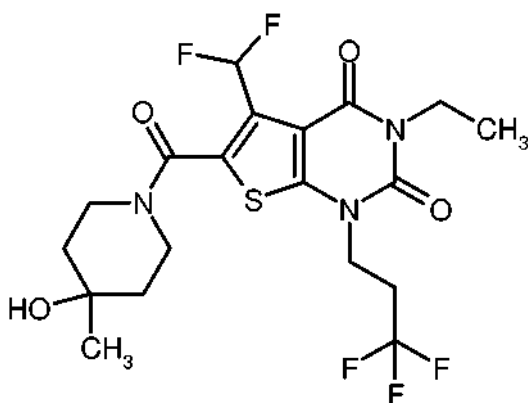
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,249 mmol) del compuesto del Ejemplo 120A y 30 mg (0,298 mmol) de 4-hidroxipiperidina 70 mg (58 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33 (t, 1H), 4,81 (ancho, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,96 (ancho, 1H), 3,93 (cuart, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,46 (ancho, 1H), 3,20 (ancho, 2H), 1,72 (ancho, 2H), 1,35 (ancho, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,84 min, m/z = 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 124

25 5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroximetilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



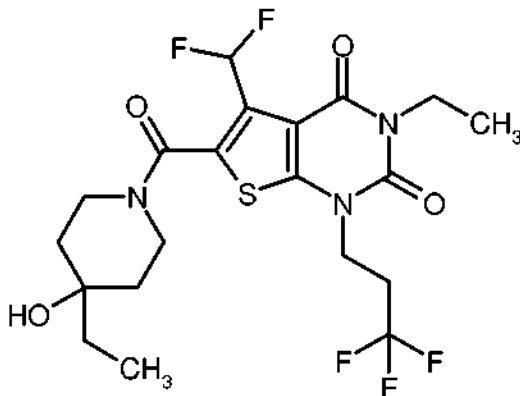
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,207 mmol) del compuesto del Ejemplo 119A y 26 mg (0,228 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 87 mg (83 % del valor teórico, pureza del 96 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33 (t, 1H), 4,47 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,06 (ancho, 1H), 3,92 (cuart, 2H), 3,24 (ancho, 3H), 2,89-2,73 (m, 2H), 1,56-1,40 (ancho, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,88$ min, $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 125

10 5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



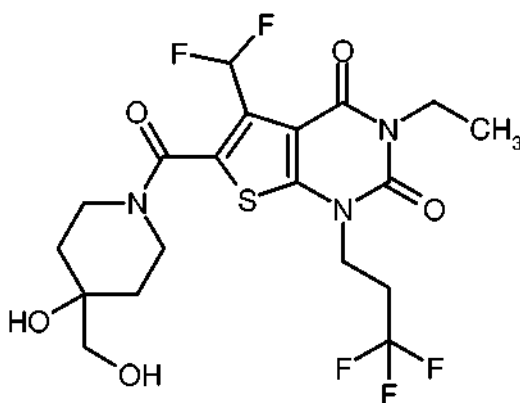
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,207 mmol) del compuesto del Ejemplo 119A y 41 mg (0,249 mmol) de clorhidrato de 4-etilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento US 2004/0067931-A1, Ejemplo 3.232 (base libre)] 86 mg (83 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33 (t, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,16 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,36 (ancho, 2H), 3,13 (ancho, 1H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,50 (ancho, 2H), 1,40 (cuart, 2H), 1,39 (ancho, 2H), 1,14 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,92$ min, $m/z = 498$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 126

5-(difluorometil)-3-etil-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



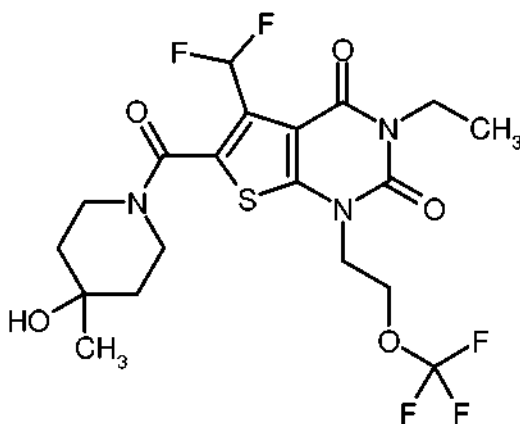
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,207 mmol) del compuesto del Ejemplo 119A y 38 mg (0,228 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 88 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32 (t, 1H), 4,63 (ancho, 1H), 4,36 (ancho, 1H), 4,21 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,37 (ancho, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,10 (ancho, 1H), 2,89-2,73 (m, 2H), 1,53 (dt, 2H), 1,40 (ancho, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,77$ min, $m/z = 500$ [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 127

5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-[2-(trifluorometoxi)-etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



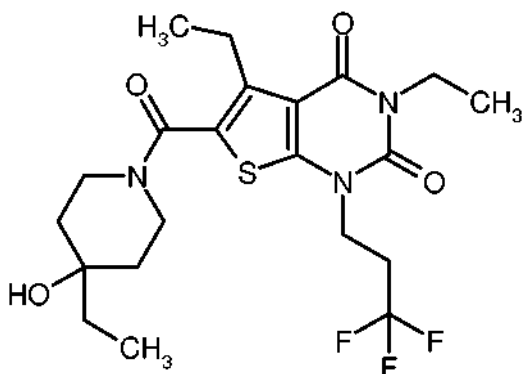
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,249 mmol) del compuesto del Ejemplo 120A y 34 mg (0,298 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776] 82 mg (66 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32 (t, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,05 (ancho, 1H), 3,92 (cuart, 2H), 3,25 (ancho, 3H), 1,57-1,38 (ancho, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,88$ min, $m/z = 500$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 128

3,5-dietil-6-[(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



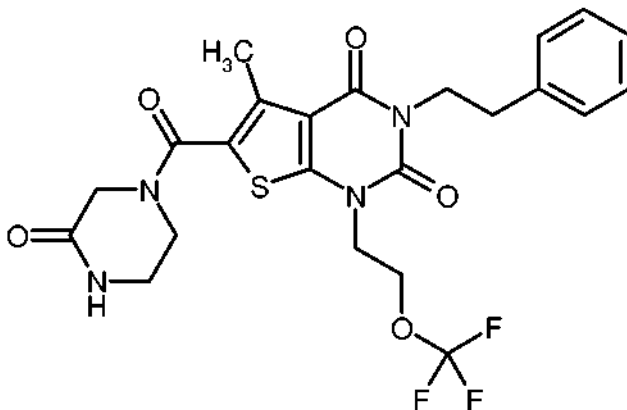
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,220 mmol) del compuesto del Ejemplo 111A y 44 mg (0,263 mmol) de clorhidrato de 4-etilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento US 2004/0067931-A1, Ejemplo 3.232 (base libre)] 100 mg (95 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,27 (s, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,80 (ancho, 2H), 3,27 (ancho, 2H, parcialmente cubierto por la señal de agua), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,79 (cuart, 2H), 1,49 (ancho, 2H), 1,41 (cuart, 2H), 1,38 (ancho, 2H), 1,13 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,96$ min, $m/z = 476$ [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 129

5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



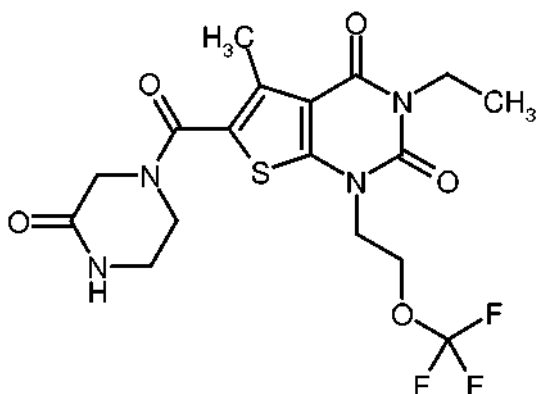
Una solución de 65 mg (0,147 mmol) del compuesto del Ejemplo 118A en 2 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 16 mg (0,162 mmol) de piperazin-2-ona, 67 mg (0,186 mmol) de HATU y 64 μl . (0,367 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5) en sus componentes. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 69 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,14 (s, a, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 4,39 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,99$ min, $m/z = 525$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 130

3-etil-5-metil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



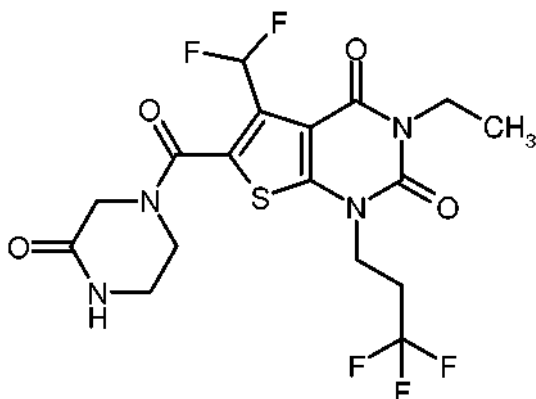
5 Una solución de 100 mg (0,273 mmol) del compuesto del Ejemplo 104A en 3 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 33 mg (0,328 mmol) de piperazin-2-ona, 125 mg (0,328 mmol) de HATU y 62 μ l (0,355 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de un tiempo de reacción de 1 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5) en sus componentes. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 95 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,13 (s, a, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,25-3,21 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,74$ min, $m/z = 449$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 131

5-(difluorometil)-3-etil-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



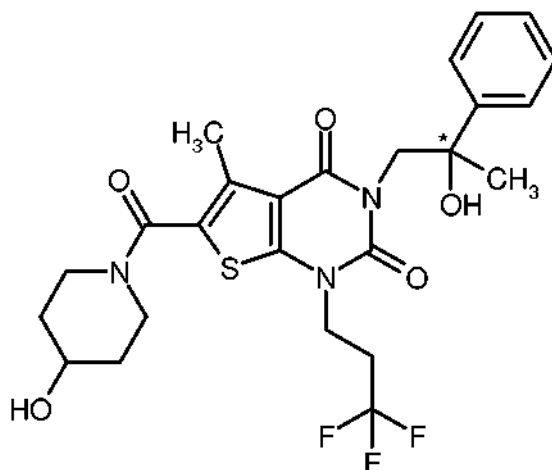
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,207 mmol) del compuesto del Ejemplo 119A y 23 mg (0,228 mmol) de piperazin-2-ona 49 mg (50 % del valor teórico) del compuesto del título. La purificación se realizó mediante doble HPLC preparativa según el Procedimiento 5

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,15 (s, a, 1H), 7,35 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,05 (ancho, 2H), 3,93 (cuart, 2H), 3,75 (ancho, 1H), 3,53 (ancho, 1H), 3,21 (ancho, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,77$ min, $m/z = 469$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Ejemplo 132

3-(2-hidroxi-2-fenilpropil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*Enantiómero 1*)



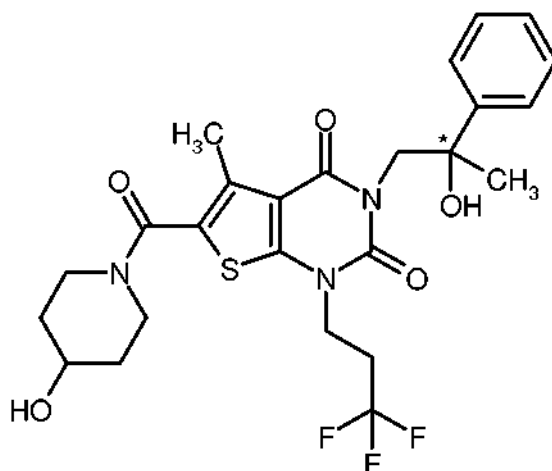
5 35 mg (0,065 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 105 se disolvieron en 6 ml de isohexano/etanol (1:1) y se separaron en 3 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak ID, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 20 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 11 mg (62 % del valor teórico) del enantiómero 1.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,48 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,18 (cuart, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,81-3,72 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H).

10 HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3 μ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 220 nm]: R_t = 1,23 min; > 99 % de ee.

Ejemplo 133

3-(2-hidroxipropil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Enantiómero 2*)



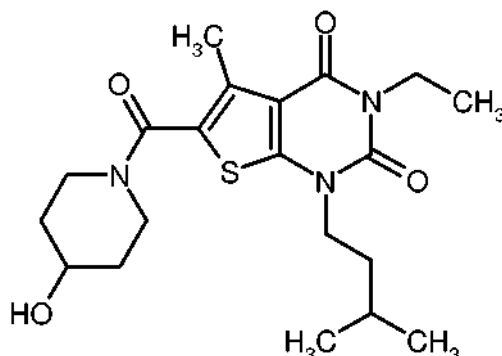
15 105 mg del compuesto racémico del Ejemplo 105 se disolvieron en 6 ml de isohexano/etanol (1:1) y se separaron en 3 porciones mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak ID, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 20 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 220 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 10 mg (57 % del valor teórico) del enantiómero 2.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,48 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,18 (cuart, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H).

25 HPLC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IB-3, 3 μ m, 50 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 50:50; caudal: 1 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 220 nm]: R_t = 1,10 min; > 99 % de ee.

Ejemplo 134

3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3-metilbutil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



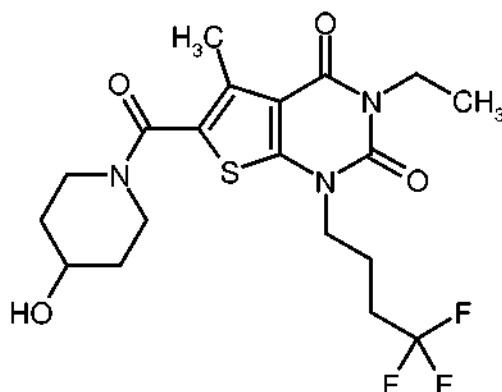
5 135 mg (0,300 mmol) del compuesto del Ejemplo 130A se disolvieron en 5 ml de etanol/THF (1:1) y se mezclaron con 360 μ l (0,360 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. Después de aproximadamente 16 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se mezcló con 250 μ l de ácido acético glacial y se diluyó con aproximadamente 200 ml de acetato de etilo. Se lavó sucesivamente dos veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro se filtró y se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 115 mg (94 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,79 (d, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,81-3,70 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,65 (sept, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 0,94 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,91$ min, $m/z = 408$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 135

15 3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



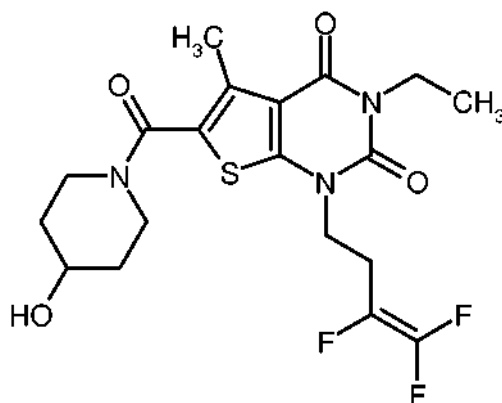
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 134 se obtuvieron a partir de 150 mg (0,306 mmol) del compuesto del Ejemplo 131A 127 mg (92 % de valor teórico) del compuesto del título. El producto en este caso se agitó finalmente todavía con una mezcla de 10 ml de pentano y 2 ml de éter de dietilo durante 10 min a TA.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,79 (d, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,90 (cuart, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,91 (quint, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,83$ min, $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 136

3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,4,4-trifluorobut-3-en-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona



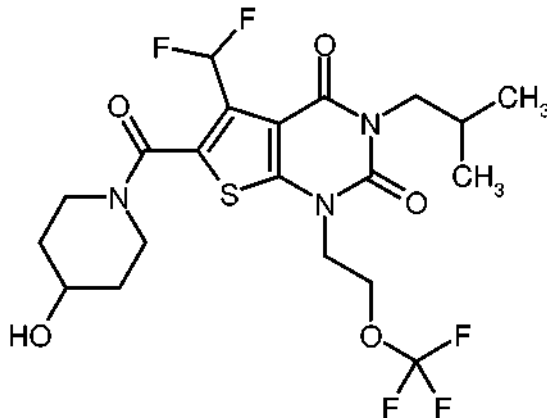
5 69 mg (0,143 mmol) del compuesto del Ejemplo 132A se disolvieron en 2,5 ml de etanol/THF (1:1) y se mezclaron con 158 μ l (0,158 mmol) de una solución 1 M de hidróxido de litio en agua. Después de 2 h de agitación a TA, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en 3 ml de diclorometano y 1 ml de agua y se agitó de forma intensa. Después se separó la fase acuosa a través de un cartucho Extrelut®-NT3. Después de la concentración de la fase orgánica y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 57 mg (89 % del valor teórico, pureza del 98 %) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,80 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,80-3,71 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,12 (t, 3H).

10 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,81 min, m/z = 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 137

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



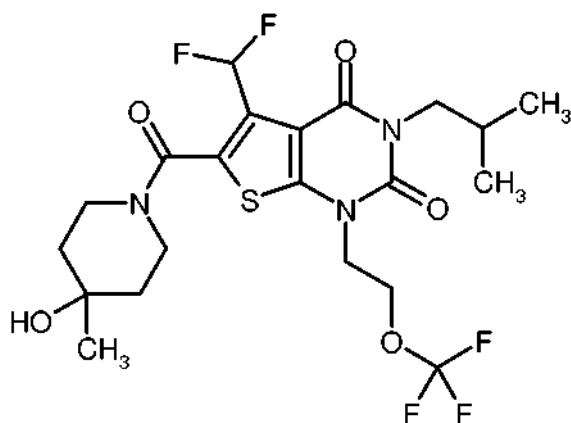
15 Una solución de 100 mg (0,232 mmol) del compuesto del Ejemplo 138A en 3 ml de DMF anhidra se mezcló sucesivamente con 28 mg (0,279 mmol) de 4-hidroxipiperidina, 106 mg (0,279 mmol) de HATU y 53 μ l (0,302 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 16 h a TA, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 5) en sus componentes. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 102 mg (85 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,95 (ancho, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,48 (ancho, 1H), 3,20 (ancho, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,72 (ancho, 2H), 1,35 (ancho, 2H), 0,86 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,96 min, m/z = 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 138

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



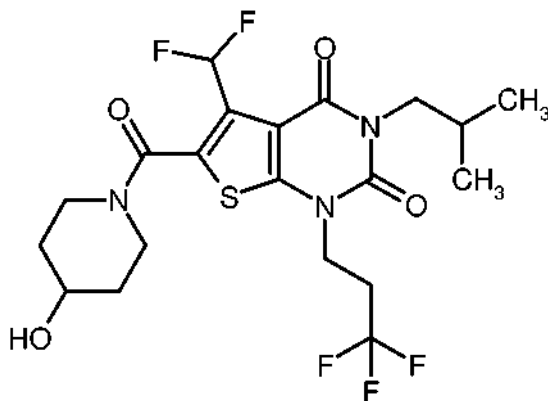
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,232 mmol) del compuesto del Ejemplo 138A y 32 mg (0,279 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo, J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776] 55 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente, en este caso a la primera purificación por HPLC preparativa (según el Procedimiento 5) le siguió todavía una segunda purificación por HPLC [columna: Kinetix C18, 5 μ m, 100 mm x 21,5 mm; eluyente: 50 % de agua, 45 % de acetonitrilo, 5 % de ácido fórmico (1 % en agua); caudal: 25 ml/min; temperatura: 25 °C; detección: 210 nm.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,31 (t, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,06 (ancho, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,22 (ancho, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,52 (ancho, 1H), 1,43 (ancho, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,86 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 1,01 min, m/z = 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 139

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



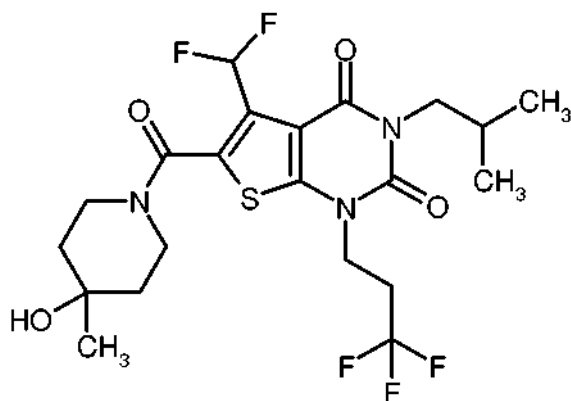
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,241 mmol) del compuesto del Ejemplo 139A y 29 mg (0,290 mmol) de 4-hidroxi-4-metilpiperidina 109 mg (90 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (ancho, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,51 (ancho, 1H), 3,21 (ancho, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,73 (ancho, 2H), 1,36 (ancho, 2H), 0,87 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,94 min, m/z = 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 140

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-isobutil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5

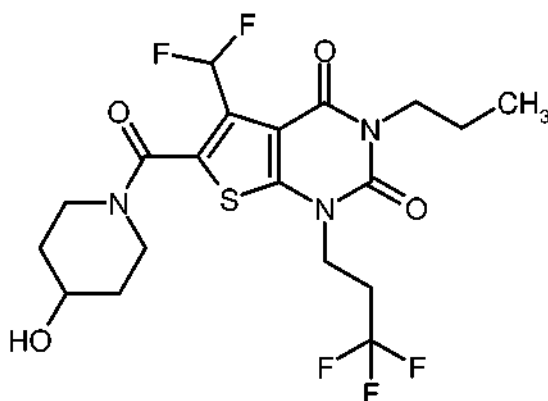
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 138 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,241 mmol) del compuesto del Ejemplo 139A y 33 mg (0,279 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo, J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776], 47 mg (38 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,31 (t, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,06 (ancho, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,35 (ancho, 2H), 3,22 (ancho, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,52 (ancho, 1H), 1,44 (ancho, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,87 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 1,00$ min, $m/z = 512$ [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 141

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



15

De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 55 mg (0,137 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A y 17 mg (0,165 mmol) de 4-hidroxipiperidina dieron 54 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título.

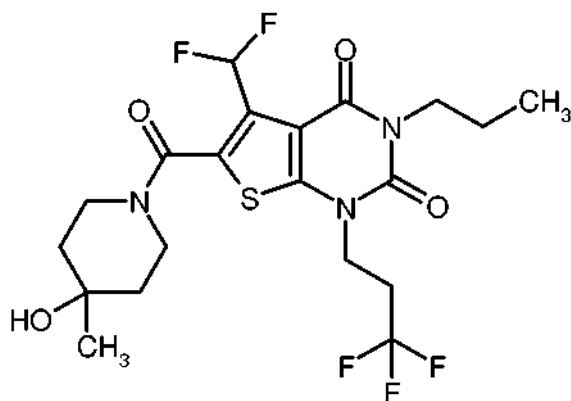
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32 (t, 1H), 4,81 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,95 (ancho, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,75 (ancho, 1H), 3,50 (ancho, 1H), 3,21 (ancho, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 1,73 (ancho, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (ancho, 2H), 0,88 (t, 3H).

20

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,88$ min, $m/z = 484$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 142

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



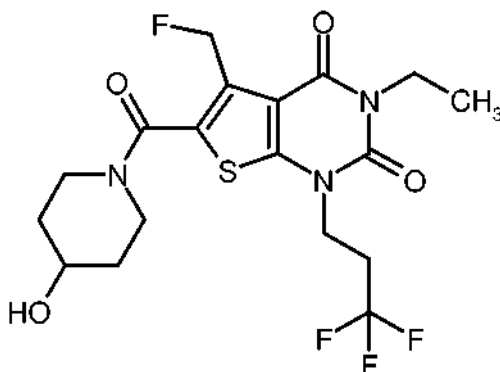
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 55 mg (0,137 mmol) del compuesto del Ejemplo 148A y 19 mg (0,165 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776] 56 mg (78 % del valor teórico, 95 % Pureza del) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32 (t, 1H), 4,47 (ancho, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,05 (ancho, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,25 (ancho, 3H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,55 (ancho, 2H), 1,44 (ancho, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,88 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 498$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 143

10 3-etil-5-(fluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



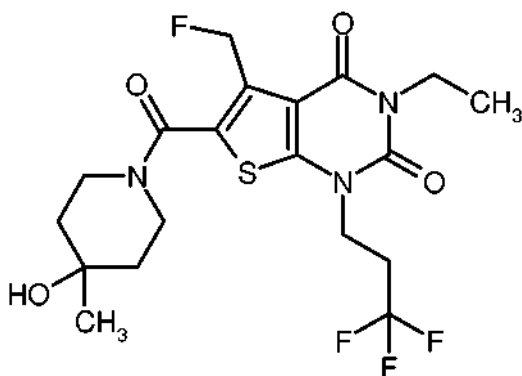
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 40 mg (0,109 mmol) del compuesto del Ejemplo 149A y 13 mg (0,130 mmol) de 4-hidroxipiperidina 46 mg (93 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 1 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 19.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,57 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,87-3,58 (ancho y m, conj., 4H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,81$ min, $m/z = 452$ [M+H] $^+$.

Ejemplo 144

20 3-etil-5-(fluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



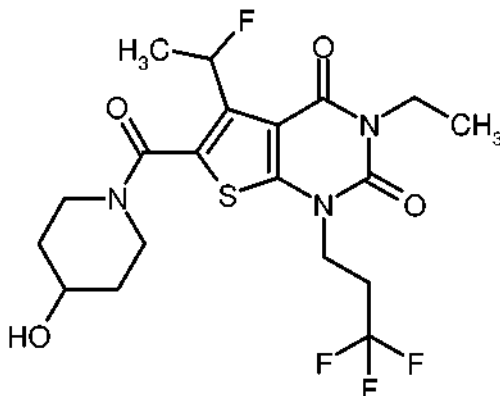
5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 60 mg (0,163 mmol) del compuesto de Ejemplo 149A y 30 mg (0,195 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776] 53 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 1 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 19.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,57 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,92 (cuart, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 145

3-etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonyl]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno-[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)



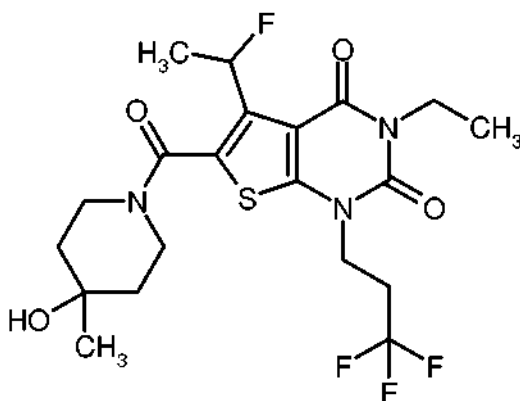
15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 11 mg (0,029 mmol) del compuesto del Ejemplo 150A y 3,5 mg (0,035 mmol) de 4-hidroxipiperidina 13 mg (97 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 1 h y la purificación por HPLC preparativa se produjo según el Procedimiento 19.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,20 (d de cuart, 1H), 4,19-4,06 (m, 4H), 3,91 (cuart, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,61 (dd, 3H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

20 EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,81$ min, $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 146

3-etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonyl]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)



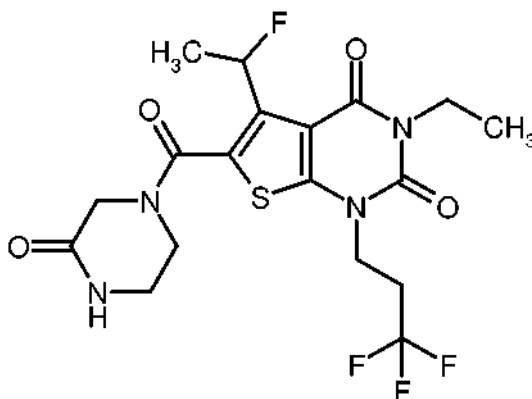
- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 80 mg (0,178 mmol, pureza del 85 %) del compuesto de Ejemplo 150A y 32 mg (0,213 mmol) de clorhidrato de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776] 46 mg (53 % del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 1 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 19.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,20 (d de cuart, 1H), 4,44 (ancho, 1H), 4,19-4,05 (m, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,24 (ancho, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 1,61 (dd, 3H), 1,52-1,37 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,89$ min, $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 147

3-etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Racemato)



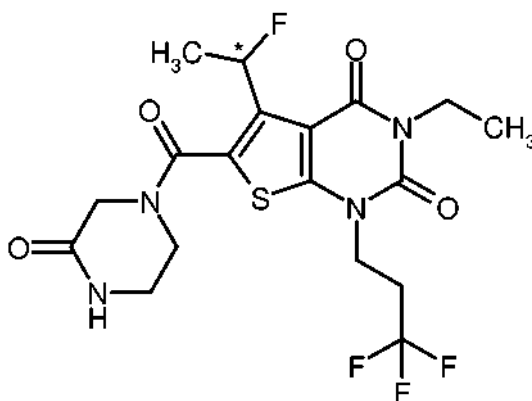
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,222 mmol, pureza del 85 %) del compuesto de Ejemplo 150A y 27 mg (0,267 mmol) de 2-oxopiperazina 72 mg (66 % del valor teórico, pureza del 95 %) del compuesto del título. El tiempo de reacción ascendió en este caso a 1 h y la purificación por HPLC preparativa se realizó según el Procedimiento 19.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,12 (s, 1H), 6,23 (d de cuart, 1H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,60-3,48 (ancho, 4H), 3,22-3,18 (ancho, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 1,61 (dd, 3H), 1,13 (t, 3H).

- 20 EM/CL (Procedimiento 17, IENpos): $R_t = 2,09$ min, $m/z = 465$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 148

3-etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Enantiómero 1)



5 60 mg (0,123 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 147 se disolvieron en 7 ml de metanol/etanol/acetonitrilo (1:1:1) y se separaron en los 4 porciones mediante SFC-HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 75:25; caudal: 60 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 210 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 12 mg (42 % del valor teórico) del enantiómero 1.

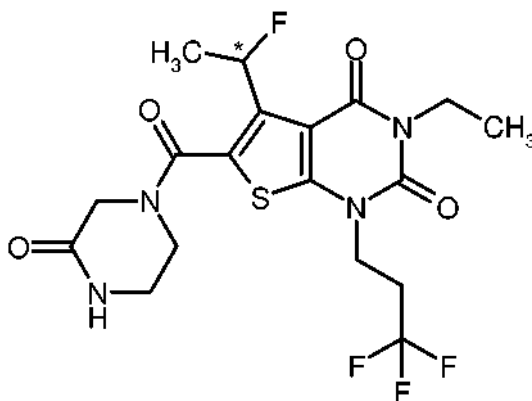
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,12 (s, 1H), 6,23 (d de cuart, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,97 (ancho, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,56 (ancho, 2H), 3,20 (ancho, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 1,61 (dd, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,78 min, m/z = 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 SFC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 3 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 95:5 \rightarrow 50:50; caudal: 3 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 210 nm]: R_t = 2,91 min; > 99 % de ee.

Ejemplo 149

3-etil-5-(1-fluoroetil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Enantiómero 2)



15 60 mg (0,123 mmol) del compuesto racémico del Ejemplo 147 se disolvieron en 7 ml de metanol/etanol/acetonitrilo (1:1:1) y se separaron en 4 porciones mediante SFC-HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 mm, 250 mm x 20 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 75:25; caudal: 60 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 210 nm]. Después de la concentración de las fracciones de producto y el secado del residuo con alto vacío se obtuvieron 12 mg (42 % del valor teórico) del enantiómero 2.

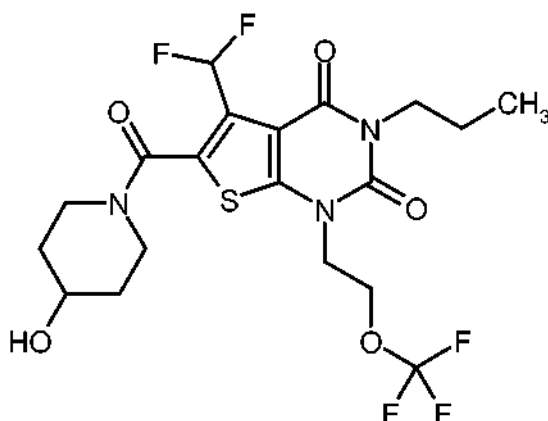
20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,12 (s, 1H), 6,23 (d de cuart, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 3,96 (ancho, 2H), 3,91 (cuart, 2H), 3,57 (ancho, 2H), 3,20 (ancho, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H), 1,61 (dd, 3H), 1,13 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): R_t = 0,78 min, m/z = 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 SFC analítica quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 3 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 95:5 \rightarrow 50:50; caudal: 3 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 210 nm]: R_t = 3,48 min; > 99 % de ee.

Ejemplo 150

5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



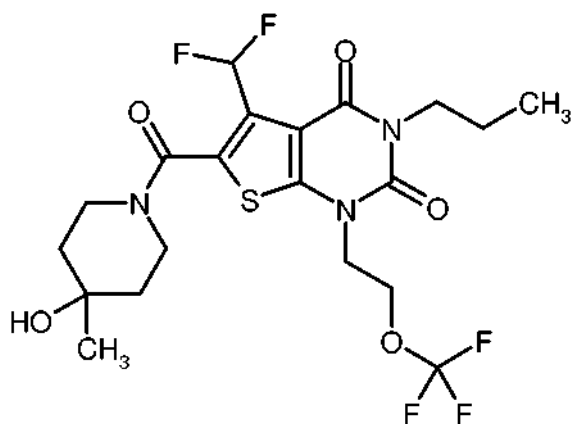
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,240 mmol) del compuesto del Ejemplo 154A y 29 mg (0,288 mmol) de 4-hidroxipiperidina 93 mg (77 % de valor teórico) del compuesto del título.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,32 (t, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,95 (ancho, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,47 (ancho, 1H), 3,20 (ancho, 2H), 1,72 (ancho, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,35 (ancho, 2H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,89$ min, $m/z = 500$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 151

- 10 5-(difluorometil)-6-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-propil-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



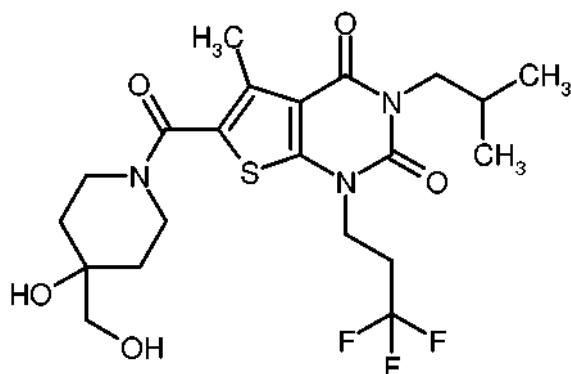
- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 137 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,240 mmol) del compuesto del Ejemplo 154A y 33 mg (0,165 mmol) de 4-metilpiperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: J. M. McManus y col., J. Med. Chem. 1965, 8 (6), 766-776] 65 mg (52 % del valor teórico) del compuesto del título. Apartándose del procedimiento que se ha descrito anteriormente en este caso a la primera preparación por HPLC preparativa (según el Procedimiento 5) le siguió una segunda purificación por HPLC [columna: XBridge C18, 5 μm , 100 mm x 30 mm; eluyente: agua/acetonitrilo/1 % de amoníaco acuoso 55:40:5; caudal: 75 ml/min; temperatura: 40 $^\circ\text{C}$; detección: 210 nm].

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,31 (t, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,05 (ancho, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,30 (ancho, 1H), 3,21 (ancho, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,53 (ancho, 2H), 1,43 (ancho, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,87 (t, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,94$ min, $m/z = 514$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 152

- 25 6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-3-isobutil-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



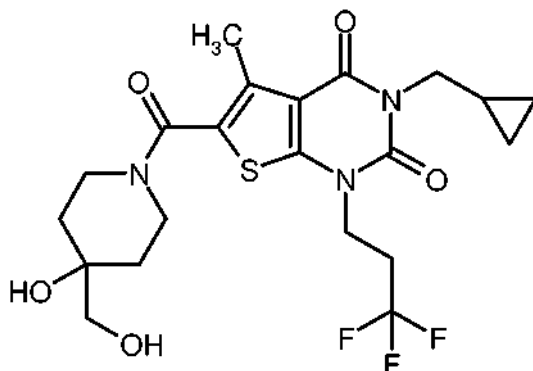
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,264 mmol) del compuesto del Ejemplo 160A y 53 mg (0,317 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 106 mg (81 % del valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 30 min.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,64 (t, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,85 (ancho, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,28 (a, t, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,55 (a, dt, 2H), 1,40 (a, d, 2H), 0,86 (d, 6H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 153

3-(ciclopropilmetil)-6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



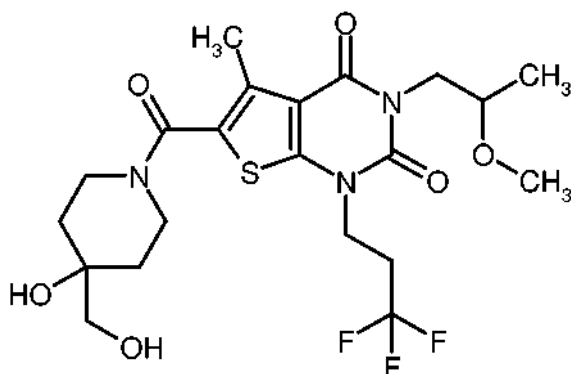
De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 100 mg (0,266 mmol) del compuesto del Ejemplo 161A y 53 mg (0,319 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103 037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 45 mg (34 % del valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 30 min.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,64 (ancho, 1H), 4,36 (s. a, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,85 (ancho, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,27 (t. a, 2H), 3,21 (ancho, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,55 (dt. a, 2H), 1,40 (d. a, 2H), 1,17 (m, 1H), 0,45-0,40 (m, 2H), 0,36-0,32 (m, 2H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,78$ min, $m/z = 490$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 154

6-[[4-hidroxi-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]-3-(2-metoxipropil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (*Racemato*)



De forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 122 se obtuvieron a partir de 99 mg (0,166 mmol, pureza del 66 %) del compuesto del Ejemplo 162A y 33 mg (0,199 mmol) de clorhidrato de 4-(hidroximetil)piperidin-4-ol [disponible en el mercado; Bib. por ejemplo: documento WO 2005/103037-A2, Ejemplo A3b (base libre); documento US 2011/288065-A1, Ejemplo 105/etapa 1 (clorhidrato)] 37 mg (44 % del valor teórico) del compuesto del título. En este caso, el tiempo de reacción ascendió a 30 min.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,64 (t, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 4,06 (dd, 1H), 3,85 (ancho, 2H), 3,77 (dd, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,28 (ancho, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,21 (d, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,55 (s. dt, 2H), 1,40 (s. d, 2H), 1,06 (d, 3H).

EM/CL (Procedimiento 1, IENpos): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B. Valoración de la eficacia farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede comprobar mediante exámenes *in vitro* e *in vivo*, tal como se conocen por el experto en la materia. Los siguientes ejemplos de aplicación describen el efecto biológico de los compuestos de acuerdo con la invención sin limitar la invención a estos ejemplos.

15 B-1. Ensayos *in vitro* celulares para la determinación de la actividad del receptor A2b y de la selectividad del receptor de adenosina

La identificación de antagonistas selectivos del receptor A2b de adenosina humano así como la cuantificación de la eficacia y la selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención se realizó con ayuda de líneas celulares recombinantes para los receptores de adenosina humanos A1, A2a, A2b y A3. Estas líneas celulares se derivan originalmente de una célula de epitelio ovárico del hámster (Ovario de Hámster Chino, CHO-K1, Colección Americana de Cultivos Tipo, Manassas, VA 20108, EE.UU.). Las líneas celulares para someter a ensayo la eficacia en los receptores A1, A2a y A2b contienen, aparte del receptor de adenosina expresado en cada caso de forma recombinante una construcción de gen indicador, en el que la expresión de la luciferasa de la luciérnaga común del Este (*Photinus pyradis*) se encuentra bajo el control de un promotor que se puede activar a través de cascadas de señales intracelulares mediante estimulación de los receptores con el agonista de receptor de adenosina (no selectivo por subtipo) NECA (5'-*N*-etilcarboxamidoadenosina) [S. J. Hill, J. G. Baker, S. Rhees, Curr. Opin. Pharmacol. 1, 526-532 (2001)].

En el caso de las líneas celulares A2a y A2b se trata de un promotor mínimo con varios elementos que responden a AMPc (CRE). La estimulación de los receptores A2b o A2a acoplados a G_s por NECA conduce a través de la formación de AMPc finalmente a la inducción dependiente de CRE de la expresión de luciferasa que se detecta 3 horas después del comienzo de la incubación con NECA con una solución de detección en un luminómetro adecuado. Para someter a ensayo los antagonistas en primer lugar en un ensayo previo se determina la concentración de NECA que en el respectivo día del ensayo conduce a la estimulación semimáxima de la expresión de luciferasa (concentración CE_{50}). Mediante la incubación conjunta de esta concentración de CE_{50} de NECA con las sustancias que se van a someter a ensayo se puede determinar su efecto antagonista.

La línea celular para someter a ensayo el receptor A1 acoplado a G_i contiene otra construcción de gen indicador, en la que la expresión de la luciferasa de la luciérnaga común del Este se encuentra bajo el control de un promotor NFAT (*nuclear factor of activated T-cells*, factor nuclear de linfocitos T activados). Esta línea celular, aparte del receptor A1 y el gen indicador de NFAT, se transfectó de forma estable también con otro gen que codifica la proteína $G\alpha_{16}$ promiscua [T. T. Amatruda, D. A. Steele, V. Z. Slepak, M. I. Simon, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 5587-5591 (1991)], o bien de forma independiente o bien como gen de fusión. Las células de ensayo resultantes a partir de esto reaccionan a la estimulación del receptor de A1 acoplado normalmente a G_i con un aumento de la concentración intracelular de calcio que entonteces conduce a una expresión de luciferasa dependiente de NFAT. La realización de la prueba para someter a ensayo el antagonista sobre el receptor A1 se corresponde con el modo de proceder para el ensayo con las líneas celulares A2a y A2b.

- 5 En la generación de la línea celular del receptor A3 se llevó a cabo así mismo una cotransfección del receptor A3 y la proteína $G\alpha_{16}$ promiscua, de tal manera que también en este caso la estimulación del receptor conduce a un aumento de la concentración intracelular de calcio. No obstante, este aumento de calcio en el ensayo del receptor A3 se mide directamente a través de la fotoproteína sensible a calcio Photina® [S. Bovolenta, M. Foti, S. Lohmer, S. Corazza, J. Biomol. Screen. 12, 694-704 (2007)]. Después de la determinación de la concentración CE_{50} de NECA se realiza la medición de los efectos de la sustancia después de 5-10 minutos de preincubación con sustancia mediante adición de esta concentración CE_{50} en posición de medición en un luminómetro con capacidad de dispensación adecuado.
- 10 En la siguiente Tabla 1 están indicados para los ejemplos de realización individuales los valores CI_{50} del ensayo del receptor A2b (en parte como valores medios de varias determinaciones individuales independientes y redondeados hasta dos cifras significativas):

Tabla 1

Ejemplo n.º	Receptor A2b CI ₅₀ [nmol/l]
1	37
2	44
3	290
4	25
5	52
6	13
7	110
8	20
9	52
10	310
11	510
12	65
13	100
14	190
15	32
16	38
17	350
18	57
19	92
20	340
21	25
22	67
23	43
24	13
25	49
26	17
27	41
28	150
29	21
30	53
31	16
32	110
33	67
34	120
35	120
36	200
37	340
38	140
39	220
40	230
41	26
42	88
43	6,3
44	4,6
45	150
46	7,9
47	4,4
48	59
49	68
50	150
51	16
52	210
53	170
54	76
55	250
56	19
57	130
58	380
59	370

Ejemplo n.º	Receptor A2b CI ₅₀ [nmol/l]
60	12
61	17
62	120
63	210
64	45
65	96
66	280
67	13
68	20
69	60
70	28
71	420
72	17
73	53
74	110
75	33
76	27
77	75
78	350
79	8,0
80	27
81	170
82	23
83	56
84	19
85	9,5
86	12
87	26
88	8,7
89	35
90	440
91	260
92	370
93	36
94	490
95	140
96	65
97	7,0
98	100
99	10
100	29
101	1200
102	3,6
103	16
104	9,1
105	69
106	19
107	45
108	580
109	3,9
110	14
111	4,0
112	7,9
113	70
114	110
115	610
116	200
117	140
118	200

(continuación)

Ejemplo n.º	Receptor A2b CI ₅₀ [nmol/l]
119	210
120	130
121	180
122	32
123	18
124	37
125	48
126	84
127	9,5
128	13
129	12
130	9,0
131	34
132	24
133	850
134	360
135	94
136	310
137	12
138	15
139	39
140	39
141	57
142	53
143	82
144	170
145	97
146	40
147	100
148	240
149	320
150	9,8
151	14

B-2. Medición de la liberación de IL-6 inducida por NECA de fibroblastos LL29

5 La estimulación de fibroblastos con adenosina o el análogo de adenosina 5'-N-etilcarboxamidoadenosina (NECA) conduce a una liberación de la citocina proinflamatoria y profibrótica IL-6 que se puede evitar mediante la inhibición del receptor A2b.

Por tanto se tratan células confluentes de la línea celular de fibroblastos humana LL29 con las sustancias de ensayo y se estimulan con NECA (10 µM). Después de un tiempo de incubación de 24 horas se retira el sobrenadante celular y se determina IL-6 humana mediante ELISA (Quantikine® IL6 ELISA, R & D Systems, Mineápolis, EE. UU.) en el sobrenadante celular.

10 En la siguiente Tabla 2 están indicados para ejemplos de realización representativos los valores de CI₅₀ de este ensayo (en parte como valores medios de varias determinaciones individuales independientes y redondeados hasta dos cifras significativas):

Tabla 2

Ejemplo n.º	CI ₅₀ [nmol/l]
1	59
2	53
4	39
6	27
8	34
16	89
18	170
21	69

Ejemplo n.º	CI ₅₀ [nmol/l]
54	330

Ejemplo n.º	CI ₅₀ [nmol/l]
24	10
26	53
29	23
31	16
32	230
33	140
35	250
41	29

Ejemplo n.º	CI ₅₀ [nmol/l]
89	48

B-3. Modelo animal de la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina

La hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina en la rata es un modelo animal muy extendido para la hipertensión pulmonar. El alcaloide de pirrolizidina monocrotalina se metaboliza después de la inyección subcutánea en el hígado hasta dar el monocrotalinpirrol tóxico y conduce, en el intervalo de pocos días, a una lesión endotelial en la circulación pulmonar, seguido de un remodelado de arterias pulmonares pequeñas (hipertrofia de túnica media, muscularización *de novo*). Una única inyección subcutánea es suficiente para inducir en ratas en el intervalo de 4 semanas una hipertensión pulmonar marcada [Cowan y col., Nature Med. 6, 698-702 (2000)].

Para el modelo se usan ratas macho Sprague-Dawley macho. El día 0, los animales obtienen una inyección subcutánea de monocrotalina 60 mg/kg. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (mediante sonda gástrica, mediante adición en el alimento o en el agua de la bebida, mediante minibomba osmótica, mediante inyección subcutánea o intraperitoneal o mediante inhalación) comienza solo como pronto 14 días después de la inyección de monocrotalina y se extiende a lo largo de un período de tiempo de al menos 14 días. Al final del estudio se realizan exámenes hemodinámicos de los animales. Para la medición hemodinámica, las ratas inicialmente se anestesian con pentobarbital (60 mg/kg). A continuación, los animales son sometidos a traqueotomía y se produce la respiración asistida (frecuencia: 60 inspiraciones/min; relación de inspiración a espiración: 50:50; presión espiratoria final positiva: 1 cm H₂O; volumen de inspiración: 10 ml/kg de peso corporal; FIO₂: 0,5). La anestesia se mantiene mediante anestesia inhalatoria con isoflurano. Se establece la tensión arterial sistémica en la arteria carótida izquierda mediante un catéter Microtip de Millar. Un catéter de polietileno se hace avanzar a través de la vena yugular derecha al interior del ventrículo izquierdo para la determinación de la presión del ventrículo derecho. Después de la hemodinámica se extrae el corazón, se determina la relación de ventrículo derecho a izquierdo inclusive septo y se congela el tejido para análisis de expresión. Se extrae también el pulmón, la mitad izquierda del pulmón se fija en formalina para el examen histopatológico y la mitad derecha del pulmón se congela para análisis de expresión. Además se obtienen muestras de plasma para la determinación de biomarcadores (por ejemplo proBNP) y niveles de sustancia en plasma.

B-4. Modelo animal de la hipertensión pulmonar inducida por SU5416/hipoxia

La hipertensión pulmonar inducida por SU5416/hipoxia en la rata es un modelo animal muy extendido para la hipertensión pulmonar. Mediante la inyección del antagonista del receptor de VEGF SU5416 en combinación con hipoxia se puede intensificar el efecto del contenido reducido en oxígeno y puede conducir a cambios endoteliales en forma de lesiones plexiformes. Una única inyección subcutánea, por normal general de 20 mg/kg, es suficiente para inducir, en combinación con hipoxia, es decir, fuerzas de cizalla vasculares aumentadas mediante vasoconstricción una grave hipertensión pulmonar [Oka y col., Circ. Res. 100, 923-929 (2007)].

Para el modelo se usan ratas Sprague-Dawley o ratas Dahl-Salz macho. El día 0, los animales obtienen una inyección subcutánea de SU5416 y se mantienen en atmósfera hipóxica controlada (10 % de oxígeno). Las correspondientes ratas de control obtienen una inyección de vehículo y se mantienen en condiciones normóxicas. La hipoxia crónica de al menos 14 días con posterior normoxia de al menos 28 días conduce al desarrollo de una hipertensión pulmonar detectable funcional y morfológicamente. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (por sonda gástrica, por adición en el alimento o en el agua de bebida, mediante minibomba osmótica, mediante inyección subcutánea o intraperitoneal o mediante inhalación) comienza como pronto 14 días después de la inyección de SU5416 y el comienzo del mantenimiento en una atmósfera hipóxica controlada y se extiende a lo largo de un período de tiempo de al menos 14-28 días.

Al final del estudio se producen investigaciones hemodinámicas de los animales. Para la medición hemodinámica, las ratas se anestesian inicialmente con pentobarbital (60 mg/kg). A continuación, los animales se someten a traqueotomía y a respiración asistida (frecuencia: 60 inspiraciones/min; relación de inspiración a espiración: 50:50; presión inspiratoria final positiva: 1 cm H₂O; volumen de inspiración: 10 ml/kg de peso corporal; FIO₂: 0,5). La anestesia se mantiene mediante anestesia inhalatoria con isoflurano. La tensión arterial sistémica se establece en la arteria carótida izquierda mediante un catéter Microtip de Millar. Un catéter de polietileno se hace avanzar a través de la vena yugular derecha al interior del ventrículo derecho para la determinación de la presión del ventrículo derecho. Después de la hemodinámica se extrae el corazón, se determina la relación de ventrículo derecho a izquierdo inclusive septo y el tejido se congela para análisis de expresión. Se extrae también el pulmón, la mitad izquierda del pulmón se fija en formalina para el examen histopatológico y la mitad derecha del pulmón se congela para análisis de expresión. Además se obtienen muestras de plasma para la determinación de biomarcadores (por ejemplo proBNP) y niveles de sustancia en plasma.

B-5. Modelo animal de la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

La fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en el ratón o la rata es un modelo animal muy extendido para la fibrosis pulmonar. La bleomicina es un antibiótico glicopeptídico que se emplea en oncología para la terapia de tumores testiculares, tumores Hodgkin y no Hodgkin. Se elimina por vía renal, posee una semivida aproximadamente 3 horas e influye como citoestático en distintas fases del ciclo de división [Lazo y col., Cancer Chemother. Biol. Response Modif. 15, 44-50 (1994)]. Su efecto antineoplásico se basa en un efecto de lesión oxidativa sobre el ADN [Hay y col., Arch. Toxicol. 65, 81-94 (1991)]. El tejido pulmonar frente a bleomicina está en peligro de forma particular, ya que en

este caso las denominadas cisteína hidrolasas, que en otros tejidos conducen a una inactivación de la bleomicina, están presentes solo en una cantidad reducida. Después de la administración de bleomicina, en los animales se produce un “síndrome de dificultad respiratoria aguda” (ARDS) con posterior desarrollo de una fibrosis pulmonar.

5 La administración de la bleomicina se puede realizar en una administración simple o múltiple por vía intratraqueal, inhalada, intravenosa o intraperitoneal. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (por sonda gástrica, mediante adición en el alimento o el agua de bebida, mediante minibomba osmótica, mediante inyección subcutánea o intraperitoneal o mediante inhalación) comienza en el día de la primera aplicación de la bleomicina o terapéuticamente 3-14 días después y se extiende a lo largo de un período de tiempo de 2-6 semanas. Al final del estudio se lleva a cabo un lavado broncoalveolar para la determinación del contenido celular y de los marcadores proinflamatorios y profibróticos así como una valoración histológica de la fibrosis pulmonar.

B-6. Modelo animal de la fibrosis pulmonar inducida por Cuarzo DQ12

15 La fibrosis pulmonar inducida por Cuarzo DQ12 en el ratón y la rata es un modelo animal muy extendido para la fibrosis pulmonar [Shimbori y col., Exp. Lung Res. 36, 292-301 (2010)]. El Cuarzo DQ12 es un cuarzo altamente activo por trituración o molienda. La administración intratraqueal o inhalada de Cuarzo DQ12 conduce en ratones y ratas a una proteinosis alveolar seguido de una fibrosis pulmonar intersticial. Los animales obtienen una instilación intratraqueal o inhalada simple o múltiple de Cuarzo DQ12. El tratamiento de los animales con la sustancia de ensayo (por sonda gástrica, mediante adición en el pienso o en el agua de bebida, mediante minibomba osmótica, mediante inyección subcutánea o intraperitoneal o mediante inhalación) comienza el día de la primera instilación del silicato o terapéuticamente 3-14 días después y se extiende a lo largo de un período de tiempo de 3-12 semanas. Al final del estudio se lleva a cabo un lavado broncoalveolar para la determinación del contenido celular y de los marcadores proinflamatorios y profibróticos así como una valoración histológica de la fibrosis pulmonar.

B-7. Modelo animal de la inflamación pulmonar inducida por Cuarzo DQ12 o FITC

25 Una administración intratraqueal de Cuarzo DQ12 o de isotiocianato de fluoresceína (FITC) en el ratón y la rata conduce a una inflamación en el pulmón [Shimbori y col., Exp. Lung Res. 36, 292-301 (2010)]. Los animales se tratan el día de la instilación de Cuarzo DQ12 o FITC o un día después durante una duración de 24 horas a 7 días con la sustancia de ensayo (por sonda gástrica, mediante la adición en el pienso o en el agua de la bebida, mediante minibomba osmótica, mediante inyección subcutánea o intraperitoneal o mediante inhalación). Al final del ensayo se llevó a cabo el lavado broncoalveolar para la determinación del contenido celular y de los marcadores proinflamatorios y profibróticos.

30 B-8. Modelo animal del enfisema pulmonar inducido por elastasa

El enfisema pulmonar inducido por elastasa en ratón, rata o hámster es un modelo animal muy extendido del enfisema pulmonar [Sawada y col., Exp. Lung Res. 33, 277-288 (2007)]. Los animales obtienen una instilación orotraqueal de elastasa de páncreas porcino. El tratamiento de los animales comienza el día de la instilación de la elastasa de páncreas porcino y se extiende a lo largo de un período de tiempo de 3 semanas. Al final del estudio se lleva a cabo una morfometría alveolar.

B-9. Modelo animal de la ligadura coronaria permanente en ratón y rata

40 Se anestesian ratones o ratas con isoflurano al 5 % en la jaula de anestesia, se intuban, se conectan a una bomba de respiración y se someten a respiración asistida con 2 % de isoflurano/N₂O/O₂. La temperatura corporal se mantiene en 37-38 °C mediante una estera térmica. Como analgésico se administra Temgesic®. La caja torácica se abre lateralmente entre la tercera y cuarta costilla y se expone el corazón. Se perfora la arteria coronaria del ventrículo izquierdo (LAD) con un hilo de oclusión justo debajo de su origen (debajo de la aurícula izquierda) y se liga de forma permanente. El tórax se vuelve a cerrar y se cosen las capas musculares y la epidermis. Los animales se tratan desde el día de la operación o hasta una semana después durante un período de 4-8 semanas con la sustancia de ensayo (por sonda gástrica, mediante adición de la sustancia de ensayo en el alimento o en el agua de la bebida, mediante minibomba osmótica, mediante inyección subcutánea o intraperitoneal o mediante inhalación). Como control adicional se añade un grupo “simulado”, en el que se llevó a cabo solo el procedimiento quirúrgico, pero no la oclusión de LAD.

50 Al final del ensayo, los animales se anestesian de nuevo [1,5 % de isoflurano (ratón), 2 % de isoflurano (rata)/N₂O/aire] y se introduce un catéter de presión a través de la arteria carótida en el ventrículo izquierdo. Ahí se registran y evalúan la frecuencia cardíaca, la presión del ventrículo izquierdo (LVP), la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP), la contractilidad (dp/dt) y la velocidad de relajación (tau) con ayuda del Sistema Powerlab (AD Instruments, ADI-PWLB-4SP) y del Software Chart5 (SN 425-0586). A continuación se extrae una muestra de sangre para la determinación de los niveles en plasma de la sustancia y biomarcadores de plasma y se sacrifican los animales. Se extraen y pesan el corazón (cámaras del corazón, ventrículo izquierdo más septo, ventrículo derecho), hígado, pulmón y riñón.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

5 Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

10 Preparación:

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado, después del secado con el estearato de magnesio, se mezcla durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa habitual de comprimidos (formato del comprimido véase anteriormente). Como valor orientativo para el prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

15 **Suspensión que se puede administrar por vía oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE. UU.) y 99 g de agua.

20 10 ml de suspensión oral se corresponden con una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. La adición del agua se realiza con agitación. Hasta la finalización del hinchamiento del Rhodigel se agita durante aproximadamente 6 h.

25 **Solución que se puede administrar por vía oral:**

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral se corresponden con una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención.

Preparación:

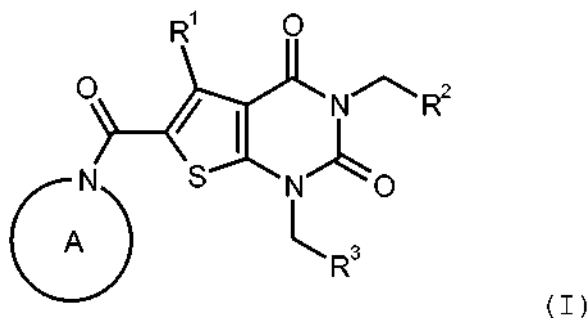
30 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la completa disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución iv:

35 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se filtra a esterilidad y se carga en recipientes para inyección estériles y sin pirógenos.

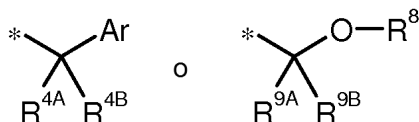
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 $R^{1\text{se}}$ representa hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar sustituidos metilo y etilo hasta tres veces con flúor, $R^{2\text{se}}$ representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 2,2-difluorovinilo, 3,3-difluoralilo o propargilo o representa un grupo de fórmula



en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

- 10 Ar significa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros con hasta dos átomos de nitrógeno de anillo, pudiendo estar sustituidos fenilo y heteroarilo una o dos veces, de forma igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie de flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

- R^{4A} representa hidrógeno, flúor o metilo,
 15 R^{4B} representa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, hidroxilo o metoxi,

- o
 R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo o de ciclobutilo,

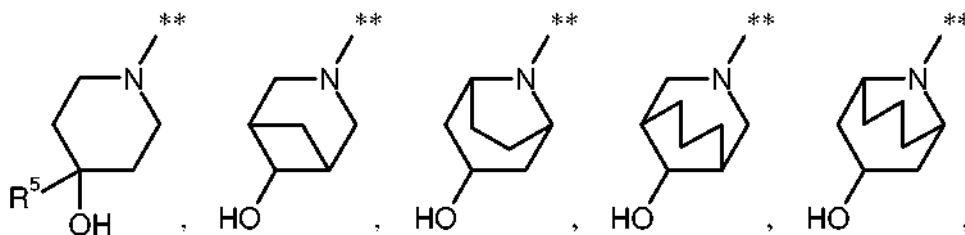
R^8 significa metilo o trifluorometilo

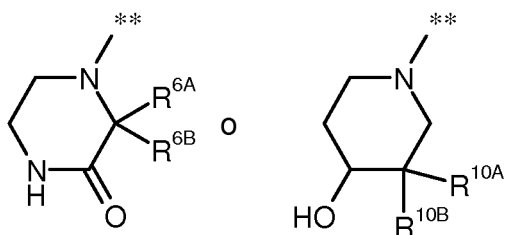
- 20 y R^{9A} y R^{9B} significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

- R^3 representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o [cicloalquil(C₃-C₇)]metilo, pudiendo estar sustituidos alquilo y alquenilo hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor

- y
 25 pudiendo estar sustituidos en alquilo y cicloalquilo hasta dos grupos CH₂ por -O- o -S-, a condición de que entre tales heteroátomos, incluyendo el átomo N¹ de uracilo, se encuentren al menos dos átomos de carbono,

y el anillo A representa un aza-heterociclo mono- o bicíclico de fórmula





en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

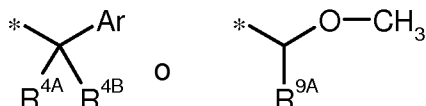
R⁵ significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,
R^{6A} y R^{6B} significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo,

- 5 R^{10A} significa metilo, etilo, hidroxilo o metoxi
y
R^{10B} significa hidrógeno, metilo o etilo

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 10 R¹ representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo o 1-fluoroetilo,
R² representa metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, 3,3-difluoroalilo o propargilo o a un grupo de fórmula

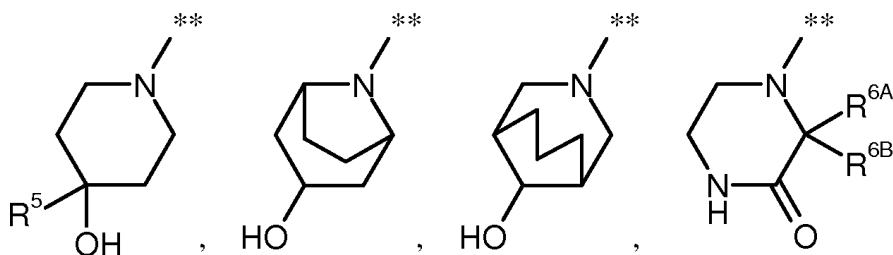


en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

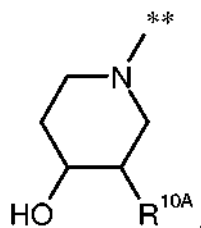
- 15 Ar significa fenilo o piridilo,
pudiendo estar sustituidos fenilo y piridilo con flúor, cloro, metilo o metoxi,
R^{4A} significa hidrógeno, flúor o metilo,
R^{4B} significa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,
o
20 R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de
ciclopropilo,
y
R^{9A} significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

- 25 R³ representa alquilo (C₂-C₄), alqueno (C₂-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o [cicloalquil(C₃-C₆)]metilo,
pudiendo estar sustituidos alquilo y alqueno hasta tres veces y cicloalquilo hasta dos veces con flúor
y
pudiendo estar sustituido en alquilo y cicloalquilo un grupo CH₂ por -O- o -S-, a condición de que entre un
heteroátomo de este tipo y el átomo de N¹ de uracilo se encuentren al menos dos átomos de carbono,

y
el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



30
o



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo,

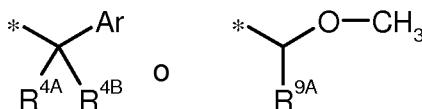
R⁵ significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,
 R^{6A} y R^{6B} significan independientemente entre sí hidrógeno, metilo o etilo, y
 R^{10A} significa metilo o etilo,

5

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que

R^{1r} representa metilo, difluorometilo, trifluorometilo o etilo,
 R² representa metilo, etilo, isopropilo o propargilo o un grupo de fórmula



10

en donde * marca el enlace al grupo CH₂,

Ar significa fenilo, 3-piridilo o 4-piridilo,
 pudiendo estar sustituido fenilo en posiciones *meta* o *para* con flúor o en posición *orto* con flúor, cloro o metilo,

15

R^{4A} significa hidrógeno, flúor o metilo,
 R^{4B} significa hidrógeno, flúor, metilo, hidroxilo o metoxi,

o
 R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un anillo de ciclopropilo,

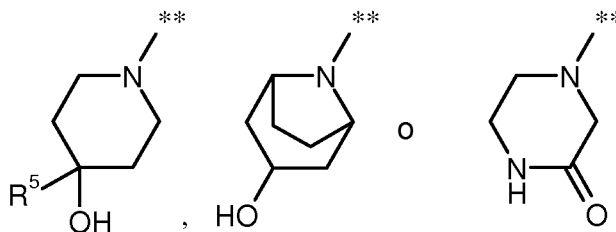
20

y
 R^{9A} significa metilo o trifluorometilo,

R³ representa 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-difluoroprop-2-en-1-ilo, metoximetilo, (trifluorometoxi)-metilo o [(trifluorometil)sulfanil]metilo,

y

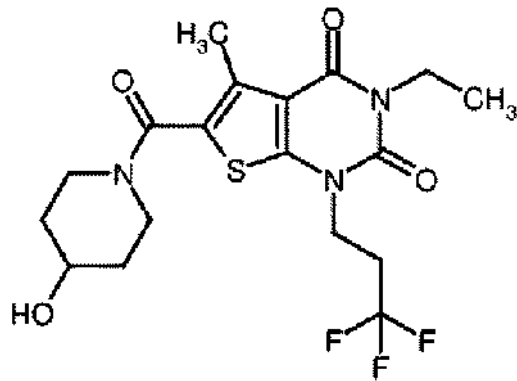
25 el anillo A representa un aza-heterociclo de fórmula



en donde ** marca el enlace al grupo carbonilo y

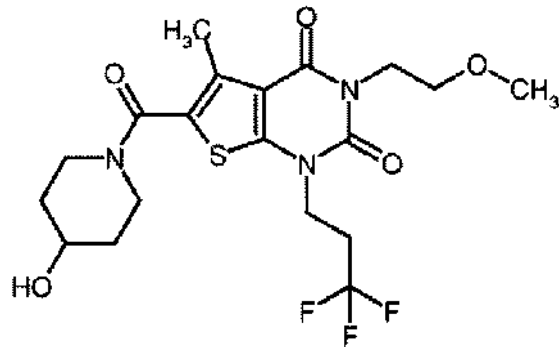
R⁵ significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo o etilo,
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 4. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

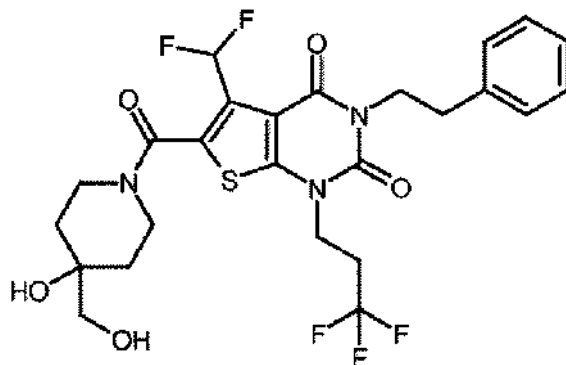
5. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



5

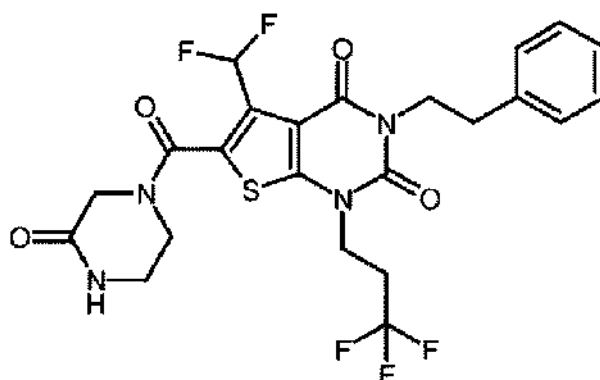
6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-3-(2-metoxietil)-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



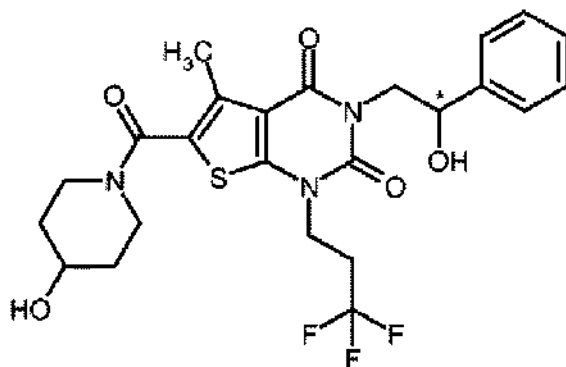
10 5-(difluorometil)-6-[[4-hidroxipiperidin-1-il]carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

7. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



5-(difluorometil)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]-3-(2-feniletil)-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H, 3H)-diona, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

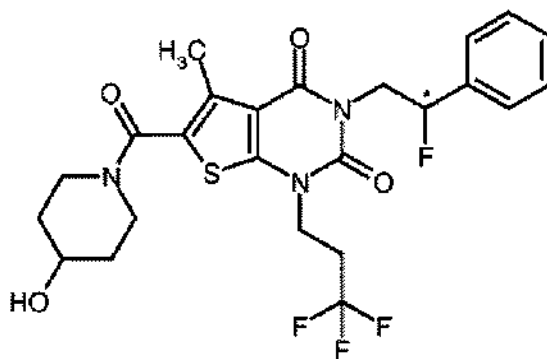
8. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



5

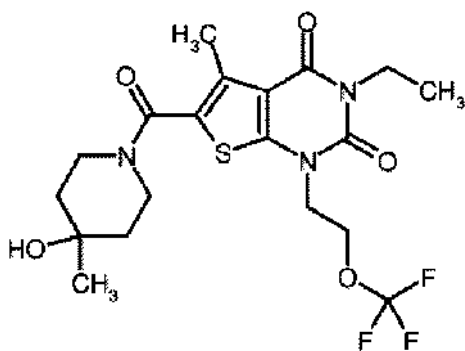
3-(2-hidroxi-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H, 3H)-diona (*enantiómero 1*), así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

9. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



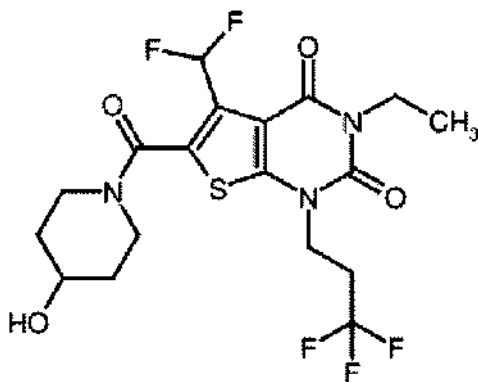
10 3-(2-fluoro-2-feniletil)-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H, 3H)-diona (*enantiómero 1*), así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



3-etil-6-[4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-[2-(trifluorimetoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

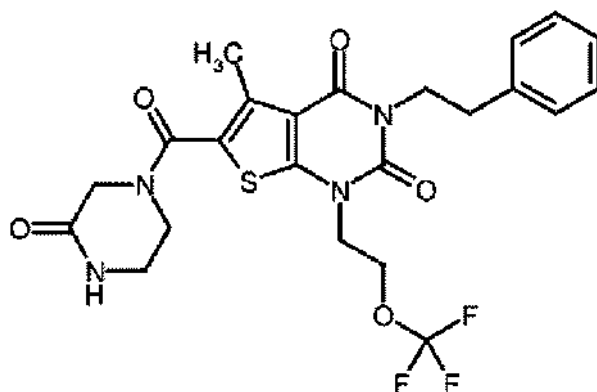
11. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



5

5-(difluorometil)-3-etil-6-[(4-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-(3,3,3-trifluoropropil)-tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

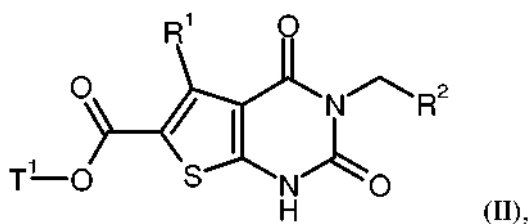
12. Compuesto como en la reivindicación 1, teniendo este compuesto la siguiente estructura:



10 5-metil-6-[3-oxopiperazin-1-il]carbonil]-3-(2-feniletil)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]tieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1*H*, 3*H*)-diona, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** o bien

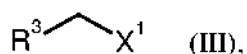
[A-1] un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ y R² tienen los significados que se han indicado en las reivindicaciones 1 a 3 y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

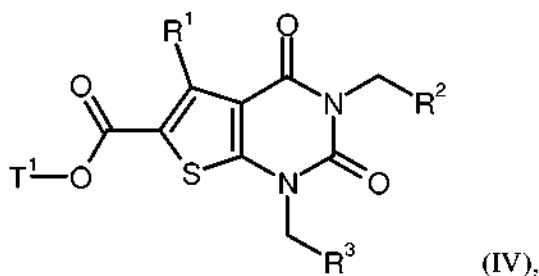
5 se alquila en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



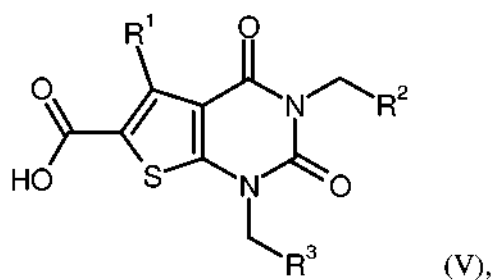
en la que R³ tiene el significado que se ha indicado en las reivindicaciones 1 a 3 y

X¹ representa un grupo saliente tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,

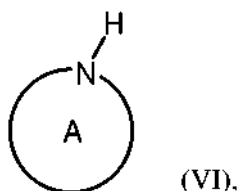
10 hasta dar un compuesto de fórmula (IV)



en la que R¹, R², R³ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se escinde el resto éster T¹ y el ácido carboxílico obtenido de este modo de fórmula (V)

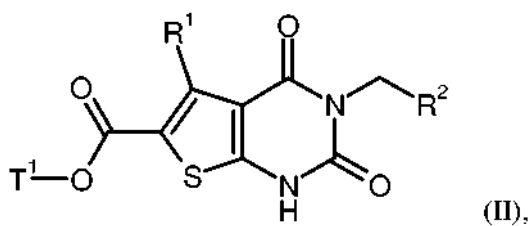


15 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados que se han indicado anteriormente, se acopla entonces con activación de la función carboxilo con una amina de fórmula (VI)

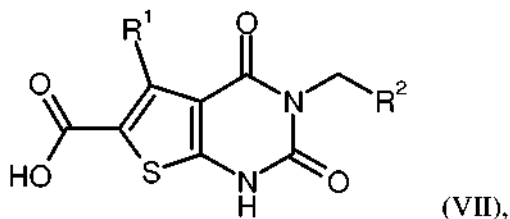


en la que el anillo A tiene el significado que se ha indicado en las reivindicaciones 1 a 3, o bien

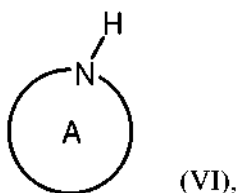
20 [A-2] el compuesto de fórmula (II)



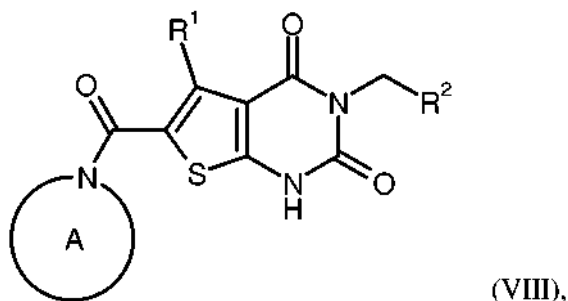
en la que R¹, R² y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, se convierte en primer lugar mediante escisión del resto éster T¹ en el ácido carboxílico de fórmula (VII)



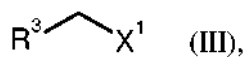
5 en la que R¹ y R² tienen los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se acopla con activación de la función carboxilo con una amina de fórmula (VI)



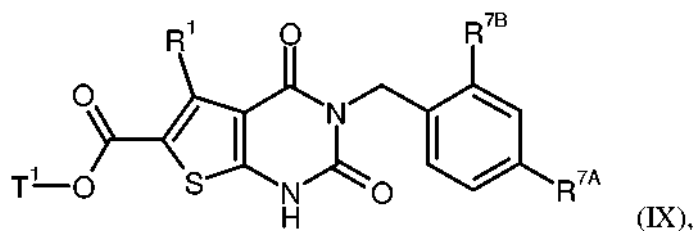
en la que el anillo A tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (VIII)



10 en la que R¹, R² y el anillo A tienen los significados que se han indicado anteriormente, y se alquila este a continuación en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)

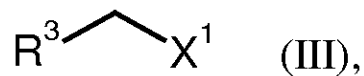


15 en la que R³ y X¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente, o [B] en primer lugar un compuesto protegido con N³ de fórmula (IX)

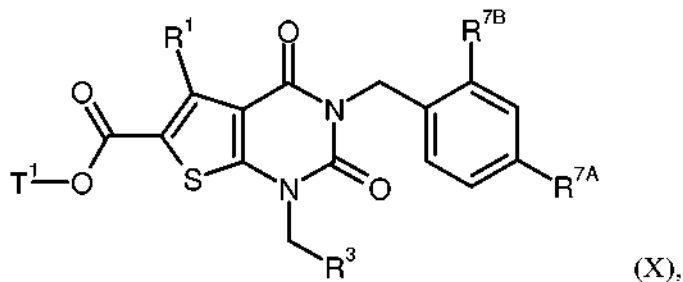


20 en la que R¹ y T¹ tienen los significados que se han indicado anteriormente y R^{7A} y R^{7B} representan independientemente entre sí hidrógeno o metoxi

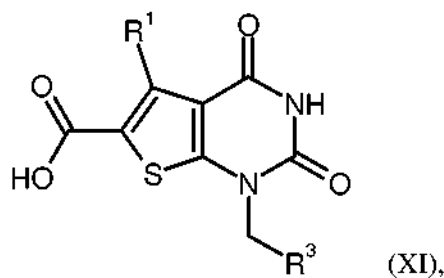
se alquila en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



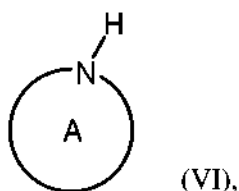
en la que R^3 y X^1 tienen los significados que se han indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (X)



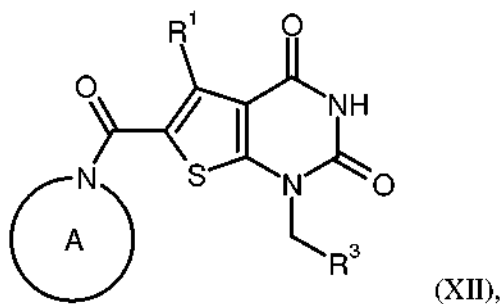
en la que R^1 , R^3 , R^{7A} , R^{7B} y T^1 tienen los significados que se han indicado anteriormente, después se escinden mediante tratamiento con un ácido de Lewis fuerte tal como tricloruro de aluminio simultáneamente el grupo N^2 -bencilo y el resto éster T^1 , el ácido carboxílico obtenido de este modo de fórmula (XI)



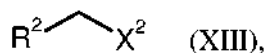
en la que R^1 y R^3 tienen los significados que se han indicado anteriormente, a continuación se acopla con activación de la función carboxilo con una amina de fórmula (VI)



en la que el anillo A tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de fórmula (XII)



en la que R^1 , R^3 y el anillo A tienen los significados que se han indicado anteriormente, y el último entonces (a) en presencia de una base se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII)



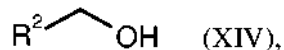
en la que R^2 tiene el significado que se ha indicado anteriormente

y

X² representa un grupo saliente tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato

o (b) en presencia de una fosfina adecuada y un azodicarboxilato se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV)

5

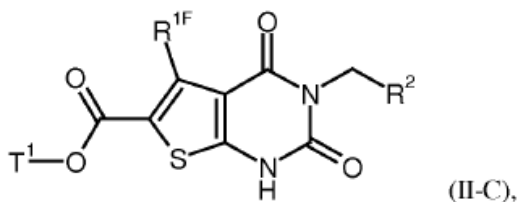


en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente,

y los compuestos preparados de este modo de fórmula (I) se convierten, dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos, en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

14. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II-C)

10



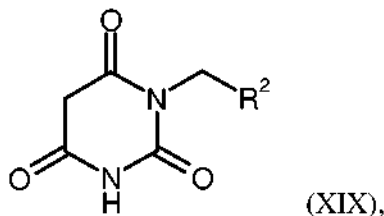
en la que R² tiene el significado que se ha indicado en las reivindicaciones 1 a 3,

R^{1F} representa difluorometilo o trifluorometilo

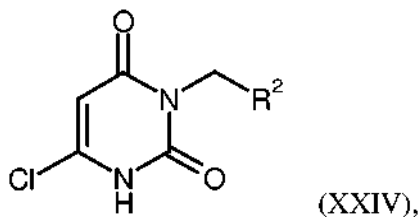
y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

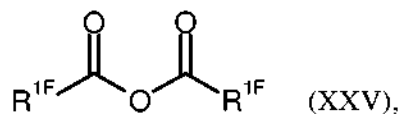
15 **caracterizado porque** se convierte un compuesto de fórmula (XIX)



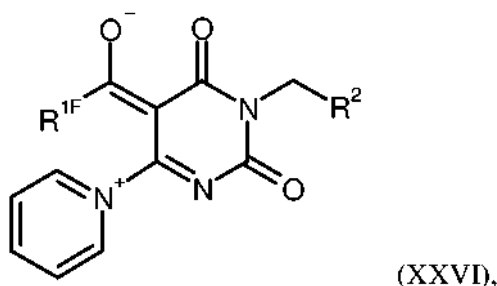
en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, con oxicloruro de fósforo en un compuesto de fórmula (XXIV)



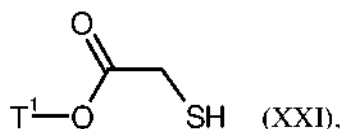
20 en la que R² tiene el significado que se ha indicado anteriormente, después se hace reaccionar en presencia de exceso de piridina con un anhídrido de fórmula (XXV)



en la que R^{1F} tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto de betaina de fórmula (XXVI)



en la que R^{1F} y R^2 tienen los significados que se han indicado anteriormente, y se condensa el mismo en presencia de una base con un éster de ácido α -mercaptoacético de fórmula (XXI)



- 5 en la que T^1 tiene el significado que se ha indicado anteriormente, hasta dar un compuesto (II-C).
15. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 16. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar, síndrome de bronquiolitis obliterante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis quística, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y anemia de células falciformes.
- 15 17. Uso de un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar, síndrome de bronquiolitis obliterante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis quística, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y anemia de células falciformes.
18. Medicamento que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados.
- 20 19. Medicamento que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo de los inhibidores de PDE 5, activadores de sGC, estimuladores de sGC, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, de los agentes de efecto antifibrótico, de los agentes de efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, inmunosupresor y/o citotóxico y/o de los compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales.
- 25 20. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de fibrosis pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar, síndrome de bronquiolitis obliterante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis quística, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y anemia de células falciformes.